

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANA**

**ANKE BOEVING**

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS EFEITOS DO TRATAMENTO DO  
HIPOTIREÓIDISMO PRIMÁRIO ENTRE PACIENTES MANTIDOS COM  
NÍVEIS DE HORMÔNIO ESTIMULADOR DA TIREÓIDE SÉRICO  
NORMAL-ALTO E NORMAL-BAIXO**

**CURITIBA  
2009**

**ANKE BOEVING**

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS EFEITOS DO TRATAMENTO DO  
HIPOTIREÓIDISMO PRIMÁRIO ENTRE PACIENTES MANTIDOS COM  
NÍVEIS DE HORMÔNIO ESTIMULADOR DA TIREÓIDE SÉRICO  
NORMAL-ALTO E NORMAL-BAIXO**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Medicina Interna da  
Universidade Federal do Paraná como  
requisito parcial para obtenção do grau  
acadêmico de mestre.**

**Orientadora: Prof. Dra. Gisah Amaral de  
Carvalho**

**Co-orientadora: Prof. Dra. Rosana Bento  
Radominski**

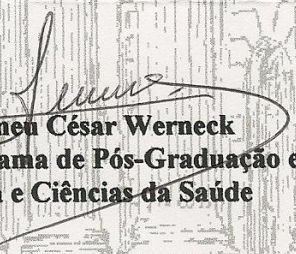
**CURITIBA  
2009**



## CERTIDÃO

**Certifico**, para fins curriculares, que **Anke Boeving** apresentou e defendeu, com aprovação pela banca examinadora, a Dissertação intitulada: **“AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS EFEITOS DO TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO FRENTE AO PERFIL LIPÍDICO, METABOLISMO MÚSCULO-ESQUELÉTICO, GASTO ENERGÉTICO BASAL, PESO, ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, COMPOSIÇÃO CORPORAL E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA ENTRE PACIENTES MANTIDOS COM NÍVEIS DE HORMÔNIO ESTIMULADOR DA TIREÓIDE SÉRICO NORMAL- ALTO E NORMAL -BAIXO”** do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde - Mestrado, em 07 de agosto de 2.009. Nesta ocasião, foi recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de *Mestre em Medicina Interna*, com a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 07 de agosto de 2.009.

  
**Professor Dr. Linen César Werneck**  
**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em**  
**Medicina Interna e Ciências da Saúde**

*“A ausência de evidência não significa evidência da ausência”*  
*Carl Sagan*

## **AGRADECIMENTOS**

Terminada mais esta caminhada, desejo creditar a algumas pessoas e instituições boa parte dos méritos que possam existir neste trabalho acadêmico.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao Curso de Pós-Graduação do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná na pessoa do Dr. Lineu Cesar Werneck.

Sou eternamente grata ao pessoal acadêmico e administrativo do SEMPR por todos estes anos de enriquecimento científico em um ambiente de amizade e incentivo.

Agradeço profundamente a competente orientação de minha professora Dra. Gisah Amaral de Carvalho, pelo auxílio, disponibilidade de tempo e material, atuando sempre de forma incentivadora, positiva e reconfortante.

Um agradecimento todo especial para a minha professora co-orientadora, Dra. Rosana Bento Radominiski, que viabilizou a realização dos procedimentos deste estudo com a maior competência e boa vontade.

Devo ressaltar a brilhante contribuição exercida por todos os meus professores, mestres e doutores, que me acompanharam durante minha formação acadêmica e pós-graduação.

Um especial agradecimento para o meu colega Gilberto Jorge da Paz Filho, que plantou a semente inicial deste projeto e sempre se manteve disponível para me auxiliar na conclusão desta pesquisa.

Agradeço aos meus colegas residentes e acadêmicos pelo apoio, auxílio e sugestões indispensáveis durante todo o período do estudo, em especial às incansáveis acadêmicas Janyana, Cinthya e Laila.

Agradeço ao laboratório Sanofi-Aventis, por acreditar na validade científica desta pesquisa, fornecendo a medicação necessária para a realização adequada deste trabalho.

Não posso esquecer de forma alguma, um agradecimento aos meus pacientes, pela confiança e receptividade, aderindo ao programa em todos os aspectos em que foram requisitados.

Finalmente, não tenho palavras para agradecer minha família e meu esposo, pelo ambiente de carinho, amor, compreensão, solidariedade e apoio, sempre acreditando e incentivando a realização dos meus sonhos.



## RESUMO

Dados recentes da literatura apresentam evidências que sugerem a redução do limite superior de referência de normalidade do hormônio estimulador da tireóide (TSH) sérico. O objetivo do presente estudo foi determinar se a terapia com levotiroxina, durante o tratamento do hipotireoidismo primário em um grupo de pacientes mantidos com níveis de TSH sérico normal-baixo (0,4 – 2,0 mUI/L), estaria associada a melhores resultados clínicos do que em um outro grupo de pacientes mantidos com níveis de TSH sérico normal-alto (2,0 – 4,0 mUI/L). Conduziu-se um estudo prospectivo experimental envolvendo 42 pacientes com hipotireoidismo primário, recém-diagnosticados e sem tratamento prévio. Os pacientes foram pareados em 2 grupos de acordo com o sexo, a idade e o índice de massa corporal (IMC): Grupo 1 (n=20) – TSH alvo normal-baixo (0,4 – 2,0 mUI/L) e Grupo 2 (n=22) – TSH alvo normal-alto (2,0 – 4,0 mUI/L). O tratamento com levotiroxina foi iniciado para a obtenção e manutenção dos níveis de TSH sérico dentro do alvo adequado durante todo o estudo. Os pacientes foram avaliados no diagnóstico (basal), mensalmente até a obtenção de 2 valores consecutivos de TSH sérico dentro do alvo determinado para o grupo e trimestralmente até o término do estudo com 12 meses de seguimento. As variáveis avaliadas foram: função tireoidiana, perfil lipídico, creatino-fosfoquinase (CPK), gasto energético basal, peso, IMC, composição corporal e densidade mineral óssea (DMO). 35 pacientes completaram o estudo, sendo 19 do Grupo 1 e 16 do Grupo 2. Os efeitos do uso da levotiroxina no tratamento do hipotireoidismo foram avaliados no grupo total (n=35). A análise estatística demonstrou uma significativa redução percentual nos níveis de colesterol total ( $p=0,01$ ), LDL colesterol ( $p=0,004$ ), triglicerídios ( $p<0,001$ ) e CPK ( $p=0,001$ ). Adicionalmente, o tratamento do hipotireoidismo associou-se a uma elevação estatisticamente significativa do gasto energético basal por quilograma de massa magra corporal ( $p=0,001$ ) e do percentual de gordura corporal ( $p=0,02$ ). Durante o tratamento do hipotireoidismo, o grupo 1 apresentou uma menor elevação percentual dos níveis de colesterol total do que o grupo 2 ( $p=0,043$ ). Demonstrou-se também que o grupo 1 apresentou uma maior elevação percentual no gasto energético basal do que o grupo 2 ( $p=0,02$ ). Não foram apresentadas variações percentuais estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento em relação às demais variáveis avaliadas. Apesar dos dados da literatura apresentarem evidências que tendem a recomendar a redução do limite superior de normalidade do TSH, os resultados do presente estudo não demonstram evidências clínicas significativas para corroborar com a recomendação de que pacientes com hipotireoidismo primário em tratamento com levotiroxina devam ser mantidos com níveis de TSH sérico normal-baixo.

Palavras-chave: Tireóide. Hipotireodismo. Levotiroxina. Hormônio Estimulador de Tireóide.

## ABSTRACT

Recent specific literature provided data that supports the recommendation to decrease the upper limit of the normal thyroid stimulating hormone (TSH) reference range. The aim of this study was to determine whether treatment with levothyroxine in a group of hypothyroid patients maintained within a low-normal TSH range (0,4 – 2,0 mUI/L) was associated with better clinical outcomes than those observed in a group of hypothyroid patients maintained within a high-normal TSH range (2,0 – 4,0 mUI/L). We conducted a prospective interventional study with 42 subjects newly-diagnosed with primary hypothyroidism, without previous treatment. Patients were paired in two groups by age, sex and body mass index (BMI): Group 1 (n=20): low-normal TSH target (0,4 – 2,0 mUI/L) and Group 2 (n=22): high-normal TSH target (2,0 – 4,0 mUI/L). Levothyroxine was initiated to maintain the correct TSH target value during the study period. Patients were evaluated on baseline, monthly until they reached the target TSH and every 3 months until study termination with a 12 month follow-up. Evaluated variables were: thyroid function, serum lipid profile, CPK levels, resting energy expenditure, weight, BMI, body composition and bone mineral density. 35 patients completed the study, 19 in group 1 and 16 in group 2. The effects of levothyroxine treatment of hypothyroidism were analyzed within the whole group (n=35). Statistical analysis demonstrated a significant relative reduction in total cholesterol (p=0,01), LDL cholesterol (p=0,004), triglycerides (p<0,001) and CPK levels (p=0,001). Also, treatment of hypothyroidism was associated with a significant relative increase in the resting energy expenditure per kilogram of lean body mass (p=0,001) and in the percentage of body fat (p=0,02). During the treatment of hypothyroidism, the group 1 presented a significant lower elevation of total cholesterol levels than the group 2 (p=0,043). Also, the group 1 presented a significant higher relative increase of the resting energy expenditure than the group 2 (p=0,02). The other evaluated variables showed no relative differences between the groups during the study period. Despite recent literature trends towards lowering the upper limit of normal TSH range, the results of the present study provided no clinical evidence to corroborate that patients on levothyroxine treatment for primary hypothyroidism should be maintained in a low-normal TSH range.

Key words: Thyroid. Hypothyroidism. Levothyroxine. Thyroid Stimulating Hormone.



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	- EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO-TIREOIDIANO.....	19
FIGURA 2	- DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS CLÍNICAS E SUBCLÍNICAS.....	21
FIGURA 3	- RELAÇÃO LOG-LINEAR ENTRE TSH E T4 LIVRE.....	27
FIGURA 4	- A SENSIBILIDADE DOS DIFERENTES ENSAIOS PARA DOSAGEM DE TSH SÉRICO NA DISCRIMINAÇÃO DOS INDIVÍDUOS EUTIREOIDIANOS E TIREOTÓXICOS.....	28
FIGURA 5	- NÍVEL SÉRICO DURANTE 24 HORAS DO TSH (SUPERIOR), T4 LIVRE (MEIO) E T3 LIVRE (INFERIOR).....	29
FIGURA 6	- COMPARAÇÃO ENTRE 6 ENSAIOS DE TSH DE TERCEIRA GERAÇÃO.....	30
FIGURA 7	- DISTRIBUIÇÃO DO TSH SÉRICO EM UMA POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA DE ACORDO COM A RAÇA.....	33
FIGURA 8	- DISTRIBUIÇÃO DO TSH SÉRICO DE ACORDO COM O SEXO E A IDADE EM UMA POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA E EM UMA POPULAÇÃO SEM FATORES DE RISCO.....	34
FIGURA 9	- PROPOSTA DE NOVOS VALORES DE REFERÊNCIA DE NORMALIDADE PARA O TSH SÉRICO.....	37
FIGURA 10	- DESENHO DO ESTUDO.....	59
FIGURA 11	- NÍVEIS DE TSH SÉRICO DURANTE O ESTUDO.....	72
FIGURA 12	- NÍVEIS DE T4L SÉRICO DURANTE O ESTUDO.....	74
FIGURA 13	- NÍVEIS DE T3 TOTAL SÉRICO DURANTE O ESTUDO.....	76
FIGURA 14	- NÍVEIS DE COLESTEROL TOTAL SÉRICO DURANTE O ESTUDO.....	78
FIGURA 15	- NÍVEIS DE HDL COLESTEROL SÉRICO DURANTE O ESTUDO.....	80
FIGURA 16	- NÍVEIS DE LDL COLESTEROL SÉRICO DURANTE O ESTUDO.....	82
FIGURA 17	- NÍVEIS DE TRIGLICERÍDIOS SÉRICOS DURANTE O ESTUDO.....	85
FIGURA 18	- NÍVEIS DE CPK SÉRICO DURANTE O ESTUDO.....	87
FIGURA 19	- PESO CORPORAL DURANTE O ESTUDO.....	92
FIGURA 20	- ÍNDICE DE MASSA CORPORAL DURANTE O ESTUDO.....	94

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	- CARACTERÍSTICAS BASAIS.....	64
TABELA 2	- AVALIAÇÃO BASAL DA COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	66
TABELA 3	- AVALIAÇÃO BASAL DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA.....	67
TABELA 4	- CORRELAÇÃO ENTRE TSH BASAL E OUTRAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS BASAIS.....	68
TABELA 5	-EFEITOS DO TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO.....	70
TABELA 6	- TSH SÉRICO.....	72
TABELA 7	- T4L SÉRICO.....	73
TABELA 8	- T3 TOTAL SÉRICO.....	75
TABELA 9	- COLESTEROL TOTAL SÉRICO.....	77
TABELA 10	- HDL COLESTEROL SÉRICO.....	80
TABELA 11	- LDL COLESTEROL SÉRICO.....	82
TABELA 12	- TRIGLICERÍDIOS SÉRICOS.....	84
TABELA 13	- CPK SÉRICO.....	86
TABELA 14	- GASTO ENERGÉTICO BASAL.....	88
TABELA 15	- GASTO ENERGÉTICO BASAL POR KG DE MASSA MAGRA..	90
TABELA 16	- PESO CORPORAL.....	91
TABELA 17	- ÍNDICE DE MASSA CORPORAL.....	93
TABELA 18	- MASSA MAGRA CORPORAL TOTAL.....	95
TABELA 19	- MASSA GORDA CORPORAL TOTAL.....	96
TABELA 20	- TECIDO TOTAL (% GORDURA CORPORAL).....	98
TABELA 21	- DENSIDADE MINERAL ÓSSEA L1-L4 .....	99
TABELA 22	- DENSIDADE MINERAL ÓSSEA FÊMUR TOTAL.....	100
TABELA 23	- DENSIDADE MINERAL ÓSSEA COLO DE FEMUR.....	101

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADH	- <i>Antidiuretic Hormone</i> (Hormônio Anti-Diurético)
Apo B	- Apolipoproteína B
ATPO	- Anticorpo Anti-Tireoperoxidase
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CHILD	- Child-Pugh – Classificação de Severidade da Hepatopatia
CPK	- Creatino-fosfoquinase
CT	- Colesterol Total
DAT	- Drogas Anti-Tireoidianas
DXA	- <i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i> (Absortometria Radiológica de Dupla Energia)
DHL	- Desidrogenase Lática
DMO	- Densidade Mineral Óssea
DP	- Desvio Padrão
DPOC	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DTI <sup>131</sup>	- Dose Terapêutica de Radioiodo <sup>131</sup>
ELISA	- <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i> (Ensaio Imunoabsorvente de Ligação de Enzimas)
FSH	- <i>Follicular Stimulating Hormone</i> (Hormônio Folículo-Estimulante)
GEB	- Gasto Energético Basal
HC	- Hospital de Clínicas
HCG	- Gonadotrofina Coriônica Humana
HDL	- <i>High Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de Alta Densidade)
HP	- Hipotireoidismo Primário
ICC	- Insuficiência Cardíaca Congestiva
IMC	- Índice de Massa Corporal
ISCD	- <i>International Society for Clinical Densitometry</i> (Sociedade Internacional para Densitometria Clínica)
LDL	- <i>Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de Baixa Densidade)
LH	- <i>Luteinizing Hormone</i> (Hormônio Luteinizante)
LHRH	- <i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone</i> (Hormônio Liberador do Hormônio Luteinizante)
LT4	- Levotiroxina
NHANES III	- <i>National Health and Nutrition Examination Survey III</i>
PTH	- Paratohormônio
SBDens	- Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica
SEMPR	- Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC-UFPR
T3	- Triiodotironina
T4	- Tiroxina
T4L	- Tiroxina Livre
TG	- Triglicerídios
TRH	- <i>Thyrotropin Releasing Hormone</i> (Hormônio Liberador de TSH)
TSH	- <i>Thyroid Stimulating Hormone</i> (Hormônio Estimulador da Tireóide)
UFPR	- Universidade Federal do Paraná

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	- Por cento
mUI/L	- Miliunidade por litro
>	- Maior que
<	- Menor que
±	- Mais ou menos
µg	- Microgramas
log	- Logaritmo
kg	- Quilograma
kg/m <sup>2</sup>	- Quilograma por metro quadrado
Kcal	- Quilocaloria
O <sub>2</sub>	- Oxigênio
CO <sub>2</sub>	- Gás carbônico
µg/kg	- Micrograma por quilograma
L1-L4	- Vértebra lombar L1 a L4
g/cm <sup>2</sup>	- Grama por centímetro quadrado
Na <sup>+</sup>	- Sódio
K <sup>+</sup>	- Potássio
Ca <sup>++</sup>	- Cálcio
Pi	- Fósforo inorgânico
g	- Grama
3 <sup>a</sup>	- Terceira
ng/dl	- Nanograma por decilitro
pg/ml	- Picograma por mililitro
µg/dl	- Micrograma por decilitro
mEq/l	- Miliequivalente por litro
mg/dl	- Miligrama por decilitro
UI/ml	- Unidade por mililitro
®	- Marca Registrada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>18</b>
2.1 A TIREÓIDE E A FUNÇÃO TIREOIDIANA .....	18
2.2 OS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA .....	19
2.3 O TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO.....	25
2.4 O TSH E OS VALORES DE REFERÊNCIA DA NORMALIDADE .....	26
2.5 OS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA E O METABOLISMO LIPÍDICO ....	38
2.6 OS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA E O METABOLISMO MÚSCULO- ESQUELÉTICO .....	41
2.7 OS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA, O GASTO ENERGÉTICO BASAL, O PESO E A COMPOSIÇÃO CORPORAL .....	42
2.8 OS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA E O METABOLISMO ÓSSEO .....	46
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>51</b>
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	51
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	51
<b>4 PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>53</b>
4.1 CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA.....	53
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DA PESQUISA.....	53
4.3 METODOLOGIA.....	54
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	63
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>64</b>
5.1 CARACTERÍSTICAS BASAIS .....	64
5.2 AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO NO GRUPO TOTAL.....	69
5.3 TSH .....	71
5.4 T4 LIVRE .....	73
5.5 T3 TOTAL.....	75
5.6 COLESTEROL TOTAL.....	77
5.7 HDL COLESTEROL .....	79

5.8 LDL COLESTEROL.....	81
5.9 TRIGLICERÍDIOS.....	84
5.10 CREATINO-FOSFOQUINASE .....	86
5.11 GASTO ENERGÉTICO BASAL.....	88
5.12 PESO CORPORAL .....	91
5.13 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL.....	93
5.14 COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	95
5.15 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA .....	99
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>102</b>
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>118</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>120</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>131</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo primário (HP) caracteriza-se pela deficiência das células foliculares tireoidianas em produzir e secretar os hormônios tireoidianos: tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) (LARSEN *et al.*, 2008). Atualmente, representa a deficiência hormonal orgânica mais comum. É uma patologia de elevada prevalência, afetando mais de 10.000.000 dos norte-americanos e acometendo 4 a 10% da população geral (VANDERPUMP *et al.*, 1995).

O tratamento do HP consiste habitualmente no uso de levotiroxina (LT4), administrada em uma dose única diária. Os objetivos primordiais do tratamento com a levotiroxina visam à normalização das manifestações clínicas, ao restabelecimento do bem-estar físico e mental, com a manutenção dos níveis séricos do hormônio estimulador da tireóide (TSH) e da tiroxina livre (T4L) dentro dos limites de normalidade (TOFT, 1994).

A secreção do TSH pela hipófise é extremamente sensível e responsiva a pequenas variações nas concentrações plasmáticas de hormônios tireoidianos livres. Desta forma, a dosagem sérica do TSH é considerada um dos instrumentos mais específicos e confiáveis no diagnóstico e na monitorização do tratamento dos pacientes portadores de HP.

A tecnologia de ensaio imunométrico por quimioluminescência de terceira geração é atualmente o método laboratorial mais adequado para a definição dos valores de referência do TSH sérico, os quais variam discretamente dependendo do tipo de kit de análise laboratorial utilizado, apresentando mais comumente valores de referência de normalidade dentro do intervalo de 0,4 – 4,0 mUI/L (VANDERPUMP *et al.*, 1995).

Estudos preliminares demonstraram que indivíduos que apresentam níveis séricos de TSH acima do limite superior de normalidade ( $> 4,0$  mUI/L) associados a níveis séricos de hormônios tireoidianos normais podem apresentar distúrbios metabólicos (BINDELS *et al.*, 1999; CANARIS *et al.*, 2000; BAKKER *et al.*, 2001;



KANAYA *et al.*, 2002), distúrbios no metabolismo músculo-esquelético (BEYER *et al.*, 1998; HEKIMSOY *et al.*, 2005), diminuição do gasto energético basal (AL-ADSANI *et al.*, 1997; TAGLIAFERRI *et al.*, 2001), elevação do índice de massa corporal (GUSSEKLOO *et al.*, 2004; KNUDSEN *et al.*, 2005) e modificação da composição corporal (DE PERGOLA *et al.*, 2007; DVOKÁKOVÁ *et al.*, 2008).

Por outro lado, a presença de níveis séricos de TSH abaixo do limite inferior de normalidade ( $< 0,4$  mUI/L) associados a níveis séricos de hormônios tireoidianos normais, pode resultar em um aumento do gasto energético basal (KVETNY *et al.*, 2005), redução do índice de massa corporal (KOK *et al.*, 2005), redução da densidade mineral óssea (NUOVO *et al.*, 1995; UZZAN *et al.*, 1996; KIM *et al.*, 2006), maior risco de fraturas ósseas (BAUER *et al.*, 2001; SHEPPARD *et al.*, 2002) e alterações cardíacas, incluindo desde uma taquicardia sinusal até quadros de insuficiência cardíaca congestiva (SAWIN *et al.*, 1994).

Dados recentemente publicados, provenientes do estudo *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III), demonstram que a média geométrica de TSH sérico em uma população de referência é de  $1,40 \pm 0,02$  mUI/L, com mediana de 1,39 (1,35 – 1,47) mUI/L e intervalo de confiança de 95% compreendido entre 0,45 e 4,12 mUI/L (HOLLOWELL *et al.*, 2002).

Na prática clínica, observa-se que uma porcentagem considerável de pacientes portadores de HP em terapia com levotiroxina apresentam persistência dos sintomas clínicos e dificuldade em restabelecer a qualidade de vida inicial, apesar de permanecerem com níveis de TSH sérico atualmente considerados dentro dos limites da normalidade. Saravanan *et al.* (2002) avaliaram 397 indivíduos com hipotireoidismo em tratamento com levotiroxina com um TSH sérico considerado normal (0,4 – 4,0 mUI/L) e demonstraram que 48,6% dos pacientes apresentavam dados clínicos indicativos de insatisfação com seu estado de saúde. Sugere-se, então, que alguns pacientes portadores de HP considerados laboratorialmente adequadamente tratados por apresentarem níveis séricos de TSH entre 2,0 – 4,0 mUI/L poderiam manifestar persistência dos sintomas clínicos por encontrarem-se, na verdade, efetivamente subtratados, tendo em vista que tais valores de TSH são considerados elevados para a população normal (HOLLOWELL *et al.*, 2002).

Com base nas informações publicadas provenientes do estudo NHANES III e nas evidências clínicas atuais, a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (*American Association of Clinical Endocrinologists – AACE*) recomenda reduzir o limite superior do valor de normalidade do TSH sérico para 3,0 mUI/L, mantendo um intervalo de referência entre 0,3 – 3,0 mUI/L, inclusive como alvo terapêutico durante o tratamento das disfunções tireoidianas (HAUGEN *et al.*, 2003). Igualmente, o reconhecimento da necessidade de reduzir os valores superiores de normalidade do TSH sérico possibilitou que a Academia Nacional de Bioquímicos Clínicos (*National Academy of Clinical Biochemistry - NACB*) reduzisse o limite superior de referência do TSH de 5,5 para 4,1 mUI/L (BALOCH *et al.*, 2003). De fato, esta mesma entidade ressalta que mais de 95% dos indivíduos eutireoidianos saudáveis apresentam um TSH sérico entre 0,4 – 2,5 mUI/L e recomendam a vigilância de pacientes com TSH sérico maior que 2,5 mUI/L em virtude da possibilidade de progressão para hipotireoidismo clínico.

Entretanto, a redução dos limites superiores de normalidade para o TSH sérico na monitorização do tratamento do HP pode estar associada a importantes repercussões clínico-econômicas, determinando-se que nenhuma atitude precipitada deva ser adotada até que esta hipótese seja amplamente testada em estudos clínicos (SURKS *et al.*, 2005).

Até o presente momento dois estudos examinaram os efeitos de pequenos ajustes na dose de levotiroxina em pacientes portadores de HP. A primeira publicação relacionada ao tema demonstrou uma melhora significativa na sensação de bem-estar dos pacientes com HP que receberam doses de levotiroxina suficientes para manutenção dos níveis de TSH sérico em valores normais–baixos (CARR *et al.*, 1988). Por outro lado, Walsh *et al* (2006) recentemente conduziram um estudo prospectivo e concluíram que pequenas alterações na dose de levotiroxina, resultando em níveis de TSH sérico normal-alto (2,0 – 4,8 mUI/L) ou normal-baixo (0,3 – 1,99 mUI/L), não produziram alterações significativas na qualidade de vida e nos sintomas de hipotireoidismo destes pacientes.

Com o objetivo de determinar se os níveis de TSH sérico no tratamento do HP devem diferir dos valores atualmente adotados, o presente estudo visa avaliar se a

terapia com levotiroxina em um grupo de pacientes com HP recém-diagnosticados mantidos com TSH sérico normal-baixo (0,4 – 2,0 mUI/L) resulta em uma melhor resposta frente ao perfil lipídico, níveis séricos de CPK, gasto energético basal, peso, IMC, composição corporal e densidade mineral óssea se comparado a um grupo de pacientes com HP recém-diagnosticados mantidos com TSH sérico normal-alto (2,0 – 4,0 mUI/L).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 A TIREÓIDE E A FUNÇÃO TIREOIDIANA

A glândula tireóide normal produz dois hormônios, a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3). Diariamente, as células foliculares tireoidianas secretam de 100 a 125 µg de T4 (100% do T4 circulante) e cerca de 8 µg de T3 (20% do T3 circulante). O T4 é um pró-hormônio, o qual é convertido para a sua forma ativa, o T3, nos tecidos periféricos, principalmente no fígado. Esta conversão periférica é a responsável pela produção da maior parte do T3 corporal diário, cerca de 32 µg (80% do T3 circulante) (LARSEN *et al.*, 2008). A cinética do metabolismo do T3 difere da do T4 porque o T3 apresenta 10 a 15 vezes menos afinidade pelas proteínas transportadoras séricas (*thyroid binding globulins*). Desta forma, 0,3% do T3 circulante encontra-se na forma ativa de T3 livre, e apenas 0,02% do T4 encontra-se na forma ativa de T4 livre. O tempo de meia-vida do T4 sérico é estimado em 6,7 dias e do T3 em 0,75 dia.

A função tireoidiana encontra-se sob o controle de um eixo hipotalâmico e hipofisário, sendo que o hipotálamo e a hipófise secretam, respectivamente, o hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e o hormônio estimulador da tireóide (TSH). O TSH exerce um papel fundamental no estímulo ao desenvolvimento do folículo tireoidiano e na produção e secreção dos hormônios tireoidianos. Os hormônios tireoidianos, por sua vez, são essenciais para a manutenção da homeostasia do organismo, promovendo ações no crescimento e desenvolvimento corporal, na regulação do metabolismo energético, na síntese protéica, no metabolismo lipídico e no controle de diversas funções cerebrais, cardíacas, musculares, hepáticas e ósseas (LARSEN *et al.*, 2008).

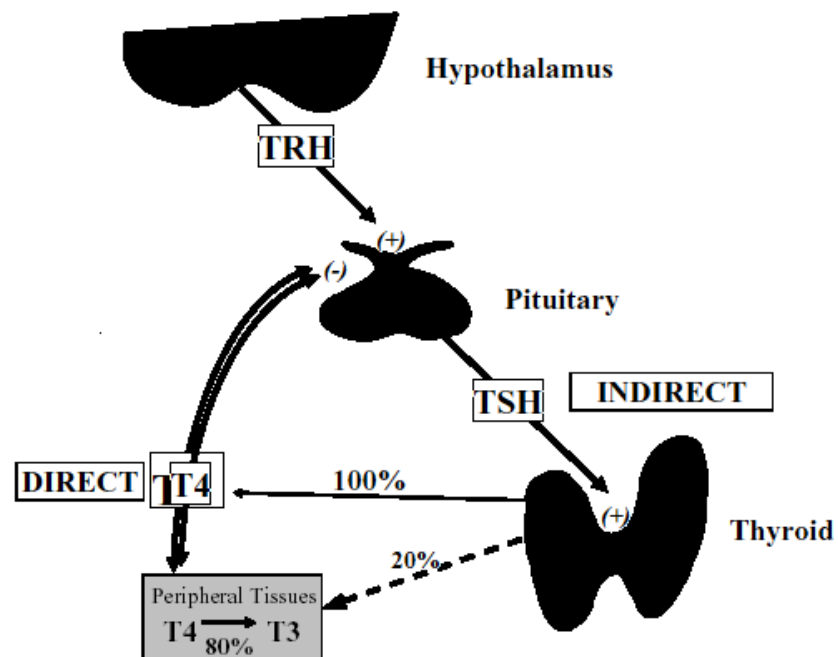


FIGURA 1 – ESQUEMA DO EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO-TIREOIDIANO  
 FONTE: Spencer, *et al.* (2006).

## 2.2 OS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA

Os distúrbios da função tireoideana incluem o hipertireoidismo, o hipotireoidismo e as disfunções tireoidianas mínimas, também conhecidas como hiper e hipotireoidismo subclínicos, respectivamente.

O hipertireoidismo primário é uma síndrome clínica que resulta da hiperfunção da glândula tireóide. Sua prevalência na população geral é estimada em 1%, acometendo cerca de 8 vezes mais o sexo feminino do que o masculino, iniciando com maior frequência entre os 20 e 50 anos de idade (CENCI *et al.*, 2006). Entre suas diversas causas, a doença de Graves representa a etiologia mais comum (80% dos casos). Na doença de Graves, o hipertireoidismo resulta de uma estimulação autoimune tanto do crescimento da tireóide como da secreção excessiva de hormônios tireoidianos (DAVIES *et al.*, 2005).

O quadro clínico da doença de Graves pode ser didaticamente dividido em 3 componentes: o bócio, o hipertireoidismo e um grupo de manifestações exclusivas desta patologia, que são a oftalmopatia, a dermopatia e a acropaquia tireoidianas. O hipertireoidismo apresenta-se clinicamente da mesma forma em todas as doenças que cursam com tireotoxicose: perda de peso, aumento do apetite, taquicardia, palpitações, tremor de extremidades, hiperreflexia, hiperdefecação, pele quente e úmida, cabelos finos e frágeis, retração palpebral e assinergia oculopalpebral, irregularidades menstruais, disfunção erétil, agitação, labilidade emocional, insônia, ou mesmo, apatia (WEETMAN *et al.*, 2003).

Por sua vez, o hipotireoidismo caracteriza-se pela redução dos níveis séricos de hormônios tireoidianos. Ele pode ser classificado como primário (falência tireoidiana), secundário (falência hipofisária) ou terciário (falência hipotalâmica).

O hipotireoidismo primário é o mais prevalente, acometendo aproximadamente 2% das mulheres e 0,2% dos homens adultos. Em idosos, estima-se prevalência de 6% em mulheres e 2% em homens (CENCI *et al.*, 2006). Um estudo escocês conduzido por Leese *et al.*, em 2008, avaliou uma coorte de pacientes de Tayside, incluídos no *The Thyroid Epidemiology Audit and Research Study – TEARS*, entre 1994 e 2001. Os autores demonstraram um significativo aumento na incidência de hipotireoidismo para ambos, homens e mulheres, no período avaliado. Houve um aumento de 7,4% ao ano para mulheres e de 7,6% ao ano para homens. No total, houve um aumento de 63% na prevalência do hipotireoidismo de 1994 até 2001. Estes resultados ilustram a necessidade de se estabelecer estudos e análises mais criteriosos e detalhados do diagnóstico e tratamento desta, cada vez mais freqüente, patologia.

De fato, o hipotireoidismo primário representa a patologia endócrina mais comum e afeta milhões de indivíduos em todo o mundo. Apresenta como etiologia principal a destruição autoimune das células foliculares secretoras de hormônios tireoidianos. Esta doença autoimune, também denominada tireoidite de Hashimoto, caracteriza-se pela presença de anticorpos anti-tireoidianos sérico (DONIACH *et al.*, 1981).

As manifestações clínicas do hipotireoidismo são diversas e incluem mais frequentemente: intolerância ao frio, ganho ponderal, astenia, sonolência, mialgia,

redução do apetite, irregularidades menstruais, redução da libido, infertilidade, disfunção erétil, pele seca e descamativa, edema periférico, constipação intestinal e cabelos secos e quebradiços. Laboratorialmente, pode ocorrer elevação das concentrações séricas de colesterol total, triglicerídios, transaminases, creatinina, CPK e desidrogenase láctica (DHL). É comum a doença associar-se a alterações na secreção de outros hormônios como a prolactina, gonadotrofinas (LH e FSH), hormônio anti-diurético (ADH) e paratohormônio (PTH) (LARSEN *et al.*, 2008).

As disfunções tireoidianas mínimas ou subclínicas são definidas na presença de níveis séricos anormais de TSH associados a níveis séricos normais de T3, T4 total e T4L (BIONDI *et al.*, 2008). As opiniões de especialistas são divergentes quanto aos efeitos teciduais, sinais e sintomas clínicos e risco cardiovascular na presença de mínimas deficiências ou excessos de hormônios tireodianos (SURKS *et al.*, 2004; GHARIB *et al.*, 2005). Da mesma forma, não há um consenso na literatura a partir de quais valores séricos de TSH o tratamento das disfunções tireoidianas mínimas ou subclínicas deve ser iniciado (WARTOFSKY *et al.*, 2005; SURKS *et al.*, 2005).

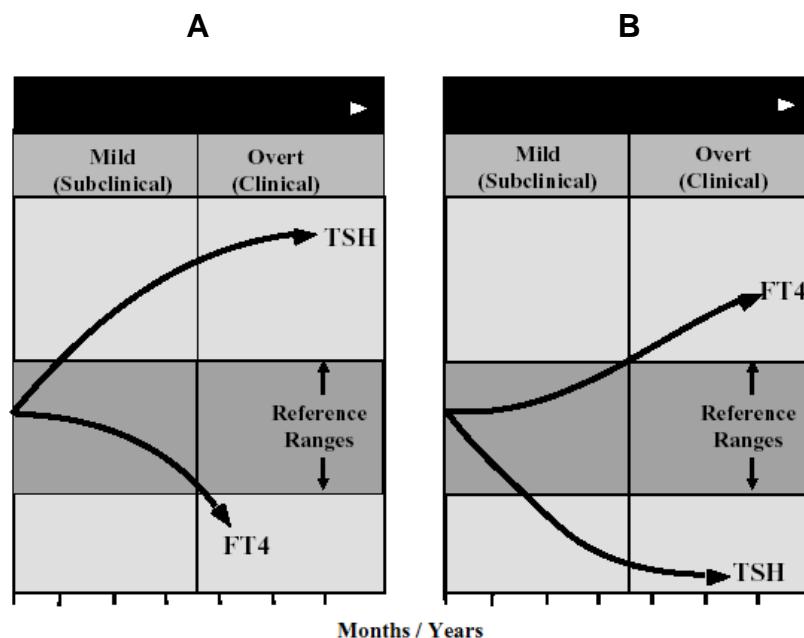


FIGURA 2 – DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS CLÍNICAS E SUBCLÍNICAS

FONTE: Spencer *et al.* (2006).

LEGENDA: A: curso clínico do hipotireoidismo; B: curso clínico do hipertireoidismo.



O hipotireodismo subclínico representa uma condição de falência tireoidiana discreta ou moderada e caracteriza-se, laboratorialmente, por níveis séricos elevados de TSH associados a níveis séricos normais de hormônios tireoidianos.

Existem outras causas para a elevação do TSH sérico, não associadas à falência tireoidiana, como: presença de anticorpos heterófilos, doença não tireoidiana, resistência aos hormônios tireoidianos, tumores hipofisários secretores de TSH, moléculas de TSH com baixa atividade biológica e disfunções hipotálamo-hipofisárias. Estas condições, entretanto, são bastante raras e a grande maioria dos pacientes com TSH sérico persistentemente elevado, associado a níveis séricos normais de hormônios tireoidianos, apresenta hipotireodismo subclínico.

A prevalência na população adulta varia de 4 a 10% (VANDERPUMP *et al.*, 1995). Segundo Biondi *et al.* (2008) esta ampla variação do resultado entre os estudos de prevalência (4 a 10%), pode estar ocorrendo devido às discrepâncias nos valores séricos de TSH estabelecidos como normais em cada análise populacional e também em decorrência da variação na faixa etária, sexo e ingestão de iodo dentre os indivíduos.

Em 1977, Tunbridge *et al.* avaliaram 2.779 indivíduos incluídos no *The Whickham Survey* e demonstraram uma prevalência de hipotireodismo subclínico em 7,5% das mulheres e 2,8% dos homens. Neste estudo, a presença de hipotireodismo subclínico foi definida por valores séricos de TSH maiores que 6 mUI/L, associados a níveis séricos normais de hormônios tireoidianos. Foi identificada também uma marcante elevação na prevalência de hipotireodismo subclínico em mulheres com idade acima de 45 anos.

Recentemente, Hollowell *et al.* (2002) apresentaram dados provenientes do estudo NHANES III. Este estudo foi desenhado para obter estimativas do estado de saúde e do estado nutricional da população norte-americana e foi conduzido de 1988 a 1994. O sistema de amostragem do estudo foi realizado de forma a representar a distribuição étnica e geográfica da população norte-americana. Neste estudo, a prevalência do hipotireodismo subclínico foi determinada em 4,3%, considerado um limite superior de normalidade para o TSH sérico de 4,6 mUI/L.

Canaris *et al.* (2000), por sua vez, avaliaram 25.000 pessoas saudáveis no *The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study* e identificaram que 9,5% apresentaram valores elevados de TSH, considerado um limite superior de normalidade de 5,1mUI/L. Foi demonstrado que a prevalência desta condição elevou-se significativamente com a idade, chegando a 15-20% na nona década de vida.

A prevalência do hipotireoidismo subclínico aumenta com a idade e é maior no sexo feminino e em áreas deficientes em iodo. Os anticorpos anti-tireoidianos são identificados em apenas 55% a 85% dos casos de hipotireoidismo subclínico (CENCI *et al.*, 2006).

Na maior parte dos casos, a progressão do hipotireoidismo subclínico para hipotireoidismo clínico parece estar relacionada com a causa da falência tireoidiana, a idade do paciente e os valores basais do TSH sérico (BIONDI *et al.*, 2008). Isso foi demonstrado em 1995 por Vanderpump *et al.* que apresentaram dados de seguimento de 20 anos dos indivíduos avaliados no *The Whickham Survey* e determinaram que a presença de valores séricos iniciais de TSH maiores que 2,0 mUI/L esteve associada a uma maior probabilidade de progressão para hipotireoidismo clínico.

A presença de sintomas em pacientes com hipotireoidismo subclínico é controversa. Existe uma grande dificuldade em identificar pacientes com hipotireoidismo subclínico baseado apenas em sintomas clínicos, especialmente porque os sintomas são leves e inespecíficos. Biondi *et al.* (2008) postulam que a presença de sintomas de hipotireoidismo está relacionada à severidade da doença, duração da doença e sensibilidade individual à deficiência dos hormônios tireoidianos. A morbidade desta condição, embora controversa, envolve o risco de alterações cardiovasculares e aterosclerose (KLEIN *et al.*, 2001; CAPOLLA *et al.*, 2003), disfunções lipídicas (BINDELS *et al.*, 1999; CANARIS *et al.*, 2000; KANAYA *et al.*, 2002) e disfunção músculo-esquelética (BEYER *et al.*, 1998; HEKIMSOY *et al.*, 2005).

A condição clínica oposta ao hipotireoidismo subclínico denomina-se hipertireoidismo subclínico. Esta é definida pela presença de valores séricos baixos ou indetectáveis de TSH e concentrações séricas normais de T3, T4 total e T4L. A causa mais comum de hipertireoidismo subclínico é exógena, devido ao uso não intencional de doses excessivas de levotiroxina durante a terapia de reposição hormonal para

condições de falência tireoidiana (BIONDI *et al.*, 2005). A prevalência de hipertireoidismo subclínico durante a terapia com levotiroxina é comum e foi demonstrada em 10 a 30% dos pacientes durante o tratamento (DE WHALLEY, 1995; CANARIS *et al.*, 2000; HOLLOWELL *et al.*, 2002).

No estudo NHANES III a prevalência de hipertireoidismo subclínico, definida como níveis séricos de TSH abaixo de 0,1 mUI/L, foi de 0,7% em indivíduos saudáveis com idade maior que 12 anos. Porém, quando se estabeleceu um limite inferior de TSH sérico de 0,4 mUI/L, essa prevalência aumentou para 3,2%. Nesta população, a porcentagem de pessoas com níveis séricos de TSH abaixo de 0,4 mUI/L foi significativamente maior em mulheres do que em homens e em negros do que em brancos (HOLLOWELL *et al.*, 2002).

Sowers *et al.* (2003) avaliaram 3.242 mulheres saudáveis na pré-menopausa. Neste estudo, 3,2% das mulheres apresentaram níveis séricos de TSH abaixo de 0,5 mUI/L.

Dados referentes ao *Framingham Heart Study* envolvendo 2.575 indivíduos de ambos os sexos com idade maior que 60 anos mostram uma prevalência de 3,9% de hipertireoidismo subclínico, definido como a presença de valores séricos de TSH abaixo de 0,1 mUI/L (SAWIN *et al.*, 1994).

Assim como os estudos sobre a prevalência de hipotireoidismo subclínico apresentam grande variabilidade nos resultados obtidos, os estudos sobre a prevalência do hipertireoidismo subclínico também apresentam resultados discrepantes. Esta ampla variabilidade encontra-se na dependência de variáveis já citadas nos estudos de hipotireoidismo subclínico como: sexo, idade, ingestão de iodo e determinação do valor de normalidade do TSH sérico. Especificamente em estudos sobre hipertireoidismo subclínico, contudo, a sensibilidade do método utilizado para dosar o TSH sérico também deve ser considerada (BIONDI *et al.*, 2008).

A frequência com a qual o hipertireoidismo subclínico progride para o hipertireoidismo clínico não é bem determinada, variando em uma taxa de 1 a 5% ao ano e dependendo principalmente dos valores séricos iniciais do TSH e da causa da tireotoxicose (BIONDI *et al.*, 2008).

O principal significado clínico do hipertireoidismo subclínico relaciona-se a 3 fatores de risco: progressão para hipertireoidismo clínico, efeitos cardíacos e efeitos negativos sobre a massa óssea (PINCHERA *et al.*, 2005).

### 2.3 O TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO

O tratamento do HP consiste habitualmente no uso de levotiroxina, administrada em uma dose única diária, em jejum, aproximadamente trinta minutos antes do desjejum. A dose ideal da levotiroxina varia com a idade e o peso do paciente, sendo recomendado para adultos o uso de 1,6 a 1,8 µg/kg de peso ideal/dia (VILAR *et al.*, 2006). Deve-se iniciar o tratamento gradativamente com ajustes de dose a cada quatro a seis semanas, conforme os resultados dos exames laboratoriais de TSH e T4L. Uma vez atingida a dose de manutenção, nova avaliação da função tireoidiana deve ser feita, periodicamente, entre cada seis a doze meses (TOFT *et al.*, 1994).

O tratamento com levotiroxina é bem tolerado desde que adequadamente monitorizado. Doses excessivas, capazes de suprimir os níveis de TSH sérico para valores menores que 0,1 mUI/L, associam-se a uma elevação no risco de fibrilação atrial, hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, doença miocárdica isquêmica e de redução da densidade mineral óssea, esta última principalmente em mulheres menopausadas (VILAR *et al.*, 2006).

Os objetivos primordiais do tratamento com levotiroxina visam à normalização das manifestações clínicas, ao restabelecimento do bem-estar físico e mental, com manutenção dos níveis hormonais séricos de TSH e T4L dentro dos limites da normalidade.

A dosagem do TSH sérico tornou-se o método mais sensível e acurado na monitorização do tratamento do hipotireoidismo (LADENSON *et al.*, 2000). Valores de TSH sérico, convencionalmente compreendidos dentro do intervalo de normalidade (0,4 – 4,0 mUI/L) são indicativos de um tratamento adequado (SINGER *et al.*, 1995).

Na prática clínica, observa-se uma dificuldade na manutenção do TSH sérico dentro do intervalo de normalidade. Estudos demonstram que 20% dos pacientes portadores de hipotireoidismo em terapia com levotiroxina encontram-se subtratados (níveis de TSH sérico  $>4,0$  mUI/L) e outros 20% encontram-se supertratados (TSH sérico  $<0,4$  mUI/L). Segundo as avaliações realizadas por Canaris *et al.* (2000), apenas 60% dos pacientes em tratamento para hipotireoidismo primário possuem o TSH sérico dentro do intervalo de normalidade. Um resultado semelhante foi demonstrado por Hollowell *et al.* (2002) que detectaram valores de TSH sérico normais em 67% dos pacientes portadores de hipotireoidismo primário.

Os níveis séricos de hormônios tireoidianos e de TSH ideais para a obtenção de um completo bem-estar físico e mental não estão completamente determinados. A tendência atual é a de reduzir o limite superior de normalidade do TSH sérico. Esta abordagem, porém, não foi testada em estudos clínicos e ainda não há bases científicas para afirmar que as metas do tratamento do HP deveriam diferir do intervalo de referência de normalidade para o TSH sérico estabelecido (MCDERMOTT *et al.*, 2001).

## 2.4 O TSH E OS VALORES DE REFERÊNCIA DE NORMALIDADE

O TSH é um hormônio pertencente à família dos hormônios glicoprotéicos que inclui o hormônio luteinizante (LH), o folículo-estimulante (FSH) e a gonadotrofina coriônica humana (HCG). O TSH compartilha com esta família a mesma subunidade alfa, tendo uma subunidade beta específica (SPENCER *et al.*, 1990). Tanto a subunidade alfa quanto a beta são necessárias para a determinação de sua atividade biológica.

Ambas as subunidades alfa e beta do TSH são glicosiladas em resíduos específicos com precursores de oligossacarídeos ricos em manoses. Em seguida, as subunidades se combinam e o processamento posterior do oligossacarídeo ocorre no retículo endoplasmático e no Complexo de Golgi onde obtêm graus variados de

manose, um terminal sulfato ou uma capa de ácido siálico. As moléculas de TSH maduras resultantes apresentam múltiplas isoformas moleculares com uma estrutura de carboidratos e atividades biológicas diversas (MAGNER,1990).

A secreção hipofisária de TSH regula a secreção de T4 e T3 pela tireóide. Os hormônios T4 e T3, por sua vez, exercem uma retro-alimentação negativa sobre a hipófise, através de uma relação log-linear com características geneticamente determinadas. Desta forma, quando a função hipotálamo-hipofisária está intacta, pequenas alterações nas concentrações dos hormônios tireoidianos livres, mesmo dentro do intervalo de normalidade, resultam em grandes alterações nas concentrações séricas do TSH, tornando o TSH o melhor indicador de alterações discretas da função tireoidiana (SPENCER *et al.*, 1990).

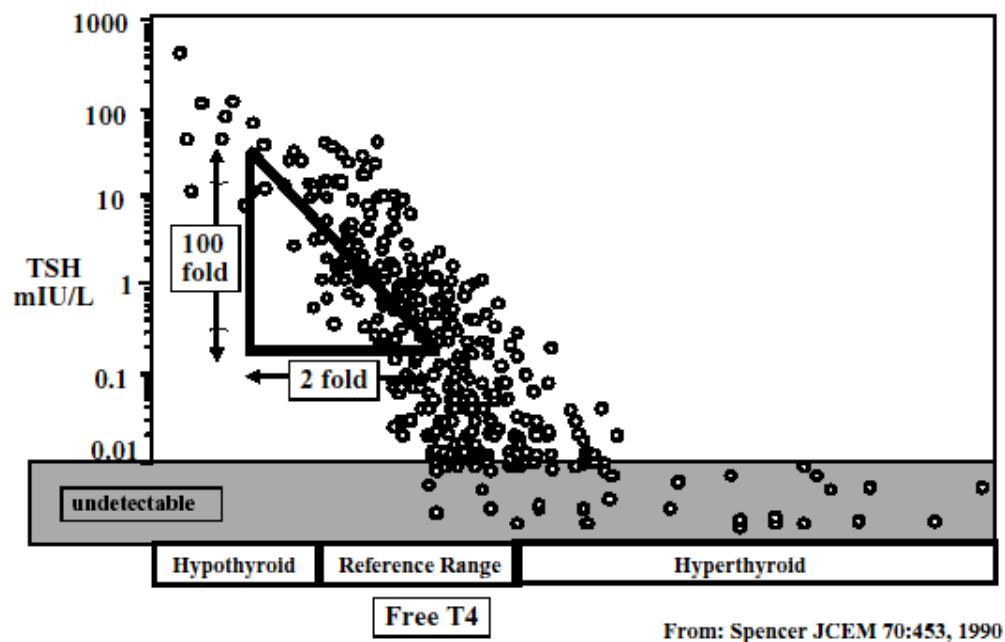


FIGURA 3 – RELAÇÃO LOG-LINEAR ENTRE TSH E T4 LIVRE  
 FONTE: Spencer *et al.* (1990).

Por mais de vinte e cinco anos, a sensibilidade dos métodos laboratoriais para a dosagem do TSH sérico permitia apenas detectar as elevações do TSH características do hipotireoidismo primário (ensaios laboratoriais de primeira geração). Posteriormente, sua quantificação tornou-se mais acurada e sensível em função do

desenvolvimento de metodologias imunométricas não isotópicas (NICOLOFF *et al.*, 1990). Com o desenvolvimento dos ensaios laboratoriais de TSH de segunda geração (sensibilidade funcional de 0,1 a 0,2 mUI/L) e de terceira geração (sensibilidade funcional de 0,01 a 0,02 mUI/L), passou a ser possível sua utilização também no diagnóstico da tireotoxicose. Os ensaios de terceira geração do TSH apresentam como vantagens adicionais as possibilidades de: (1) distinguir o TSH supresso na doença não tireoidiana entre pacientes portadores de hipertireoidismo e pacientes eutireoidianos; (2) permitir a redução precisa da dose necessária de levotiroxina para manter a reposição hormonal adequada e (3) distinguir a severidade do hipertireoidismo subclínico (SPENCER *et al.*, 1995). Atualmente, a dosagem do TSH sérico tornou-se o método diagnóstico mais sensível e acurado na detecção tanto do hipotireoidismo como do hipertireoidismo (LADENSON *et al.*, 2000).

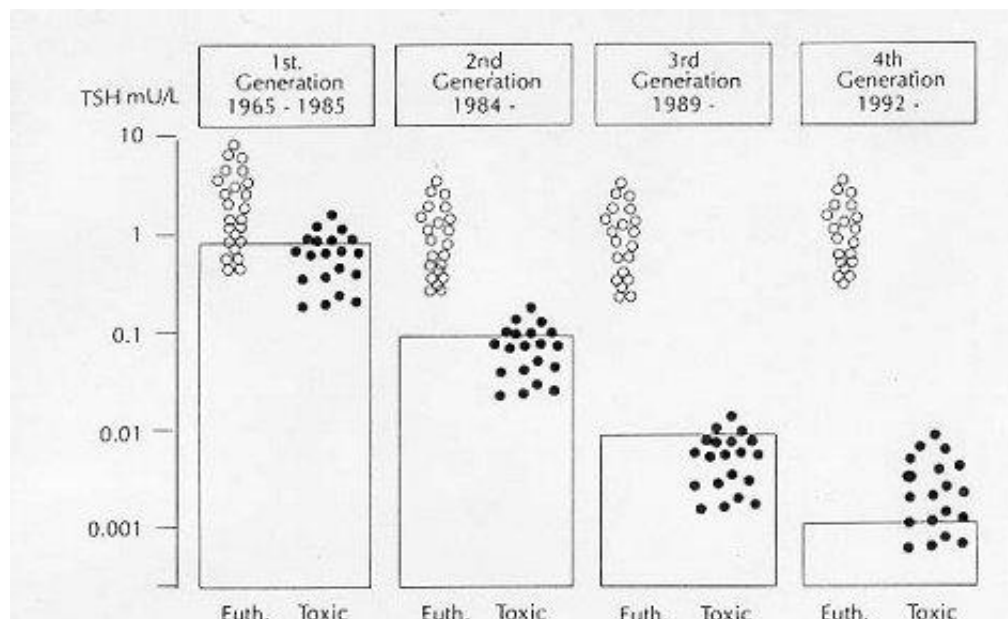


FIGURA 4 – A SENSIBILIDADE DOS DIFERENTES ENSAIOS PARA DOSAGEM DE TSH SÉRICO NA DISCRIMINAÇÃO DOS INDIVÍDUOS EUTIREOIDIANOS E TIREOTÓXICOS  
FONTE: Spencer (1992).

Os níveis séricos de TSH exibem uma variação diurna, com o pico durante a noite e o nadir (50% do valor do pico) ocorrendo entre as dez e dezesseis horas. Esta variação biológica não exerce influência sobre a interpretação diagnóstica dos



resultados obtidos com a dosagem do TSH sérico uma vez que a maior parte das coletas sanguíneas é realizada entre as oito e dezoito horas (AIN *et al.*, 1993).

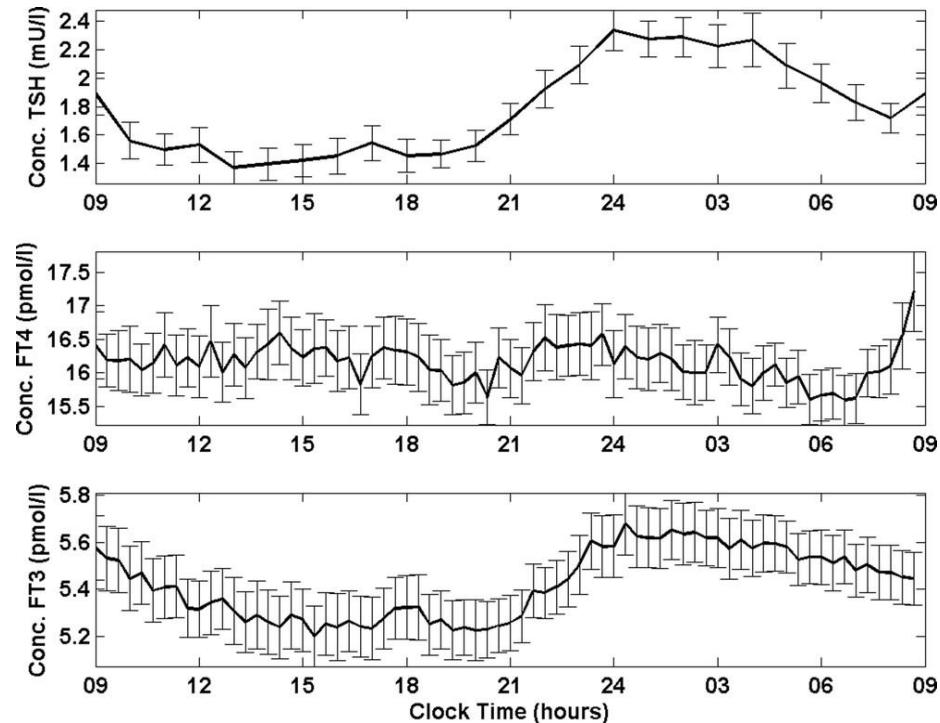


FIGURA 5 - NÍVEL SÉRICO DURANTE 24 HORAS DO TSH (SUPERIOR), T4 LIVRE (MEIO) E T3 LIVRE (INFERIOR).

FONTE: Russell *et al.* (2008).

Como mencionado, o TSH sérico apresenta características heterogêneas quanto ao seu grau de glicosilação e quanto à sua atividade biológica. Os métodos laboratoriais imunométricos para dosagem do TSH sérico atuais utilizam anticorpos monoclonais que virtualmente eliminam a reatividade cruzada com outros hormônios glicoprotéicos. Estes métodos, no entanto, podem detectar diferentes epítomos de diferentes isoformas de TSH, incluindo algumas isoformas com glicosilação anormal ou atividade biológica reduzida. A presença dessas isoformas pode resultar em uma determinação paradoxalmente normal ou elevada do TSH sérico por alguns ensaios laboratoriais. Desta forma, as diversas metodologias disponíveis atualmente resultam em diferentes determinações dos valores de normalidade do TSH sérico. Há, portanto,

uma grande dificuldade em determinar o intervalo de normalidade do TSH sérico de forma universal (BIONDI *et al.*, 2008).

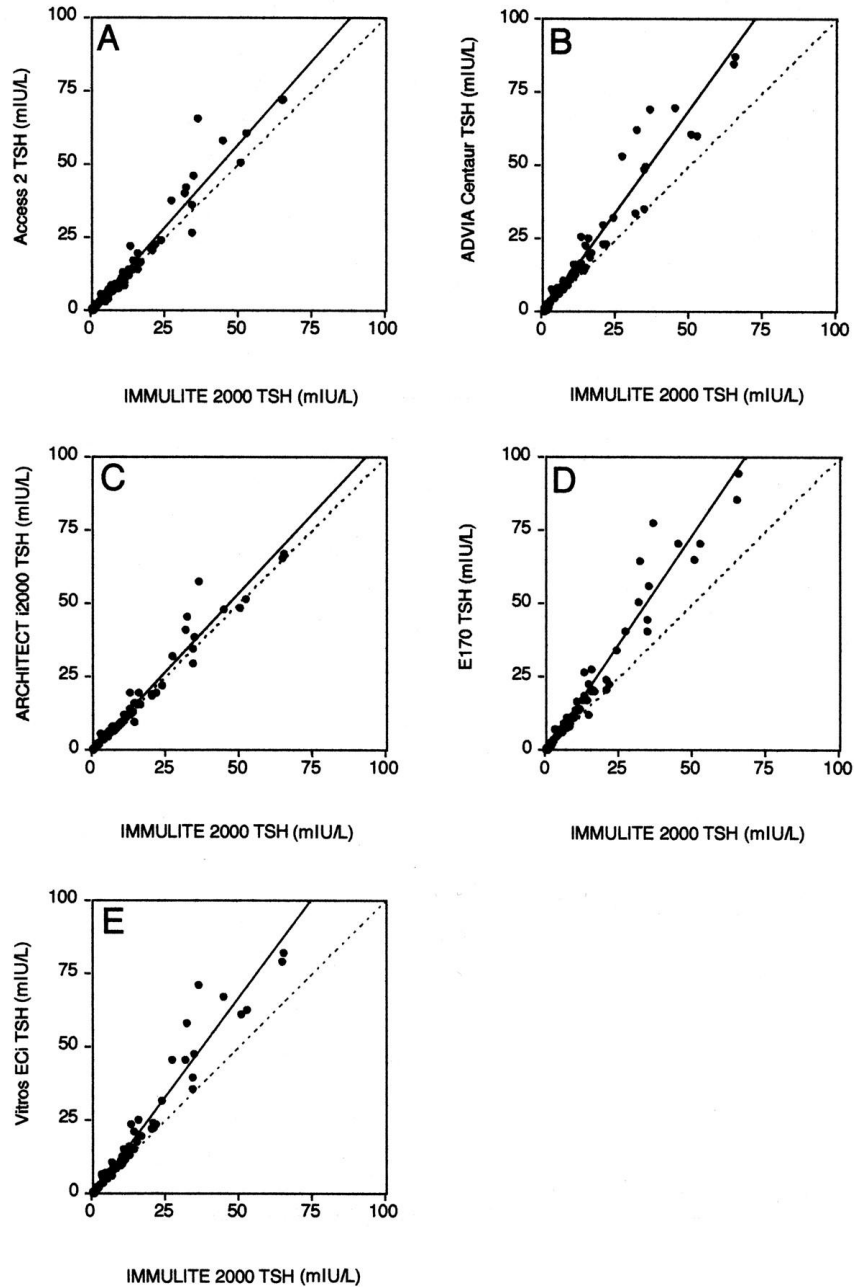


FIGURA 6 – COMPARAÇÃO ENTRE 6 ENSAIOS DE TSH DE TERCEIRA GERAÇÃO  
 Fonte: Reproduzido da Clinical Chemistry, v.50, p.2338, 2004.

Nas últimas duas décadas, o limite superior do intervalo de referência de normalidade para o TSH sérico foi reduzido de 10 mUI/L (ensaios de TSH de primeira

geração) para 4,0 mUI/L (ensaios de TSH de segunda e terceira geração). Esta redução reflete uma melhora na sensibilidade e especificidade dos ensaios imunométricos atuais para dosagem do TSH, mas está associada a uma maior acurácia dos métodos de detecção de anticorpos anti-tireoidianos utilizados no rastreamento de indivíduos normais selecionados para a determinação dos intervalos de referência (VANDERPUMP *et al.*, 1995).

Os intervalos de referência de normalidade para o TSH sérico deveriam ser estabelecidos, de forma ideal, utilizando amostras sanguíneas coletadas pela manhã, provenientes de indivíduos ambulatoriais eutireoidianos, saudáveis, com anticorpos anti-tireoidianos negativos (avaliados através de métodos sensíveis e específicos), sem história pessoal ou familiar de disfunções tireoidianas, sem o uso de qualquer medicação, sem bócio e na ausência de alterações ecográficas sugestivas de tireopatias (KRATZSCH *et al.*, 2005).

Bjoro *et al.* (2000) apresentaram dados do *The Health Study of Nord-Trondelag* (HUNT), avaliando a relação entre os valores séricos de TSH e a presença de anticorpos anti-tireoidianos. Demonstraram que a média, o percentil 2,5 e o percentil 97,5 para o TSH foram respectivamente de 1,8 e 0,49 – 5,7 mUI/L para mulheres e 1,5 e 0,56 – 4,6 mUI/L para homens. Nesta mesma população, após a exclusão dos pacientes com anticorpos anti-tireoidianos positivos, o percentil 97,5 foi reduzido para 3,6 e 3,4 mUI/L, em mulheres e homens, respectivamente.

Acredita-se que as concentrações do TSH sérico em indivíduos eutireoidianos normais estejam desviadas em direção aos valores mais elevados de TSH (SPENCER *et al.*, 1996). Em decorrência da elevada prevalência de hipotireoidismo e de disfunções tireoidianas mínimas na população geral, considera-se possível que os limites superiores de normalidade para o TSH sérico, atualmente adotados, estejam muito elevados devido à inclusão de indivíduos com disfunção tireoidiana oculta, com anticorpos anti-tireoidianos positivos ou alterações ecográficas tireoidianas, alojados entre os indivíduos supostamente saudáveis selecionados para a determinação dos valores de referência para normalidade.

Hollowell *et al.* (2002) publicaram os resultados obtidos a partir do estudo populacional NHANES III. Os autores selecionaram uma população de 17.353 pessoas

com idade maior que 12 anos que apresentavam dados disponíveis para a avaliação da função tireoidiana. Os autores estabeleceram dois grupos de indivíduos determinados como: população sem doença e população de referência. A população sem doença, composta por 16.533 indivíduos, foi estabelecida após a exclusão de indivíduos que relataram serem portadores de disfunção tireoidiana conhecida ou de estarem em tratamento para tal. A partir desta população sem doença foi criada a população de referência, incluindo 13.344 indivíduos que obedeceram aos seguintes critérios de seleção: ausência de história de doença tireoidiana pessoal ou familiar, ausência de hipotireoidismo ou hipertireoidismo laboratorial, ausência de bócio, ausência de uso de medicações reguladoras da função tireoidiana, ausência de uso de androgênios ou estrogênios e a ausência de anticorpos anti-tireoidianos (anticorpo anti-tireoperoxidase e anti-tireoglobulina). Não foram incluídos critérios ecográficos e não foi avaliado o T4L. Neste grupo, denominado de população de referência, os níveis geométricos médios de TSH sérico foram de  $1,40 \pm 0,02$  mUI/L, com mediana de 1,39 (1,35 – 1,47) mUI/L e intervalo de confiança de 95% compreendido entre 0,45 e 4,12 mUI/L. A distribuição do TSH nesta amostra, porém, não apresentou uma curva de distribuição normal, sendo que apenas 9% dos indivíduos apresentavam TSH sérico maior que 2,5 mUI/L. Adicionalmente, ficou demonstrado nesse estudo que o TSH sérico é maior em mulheres do que em homens, em brancos do que em negros e apresenta uma elevação gradativa com a idade.

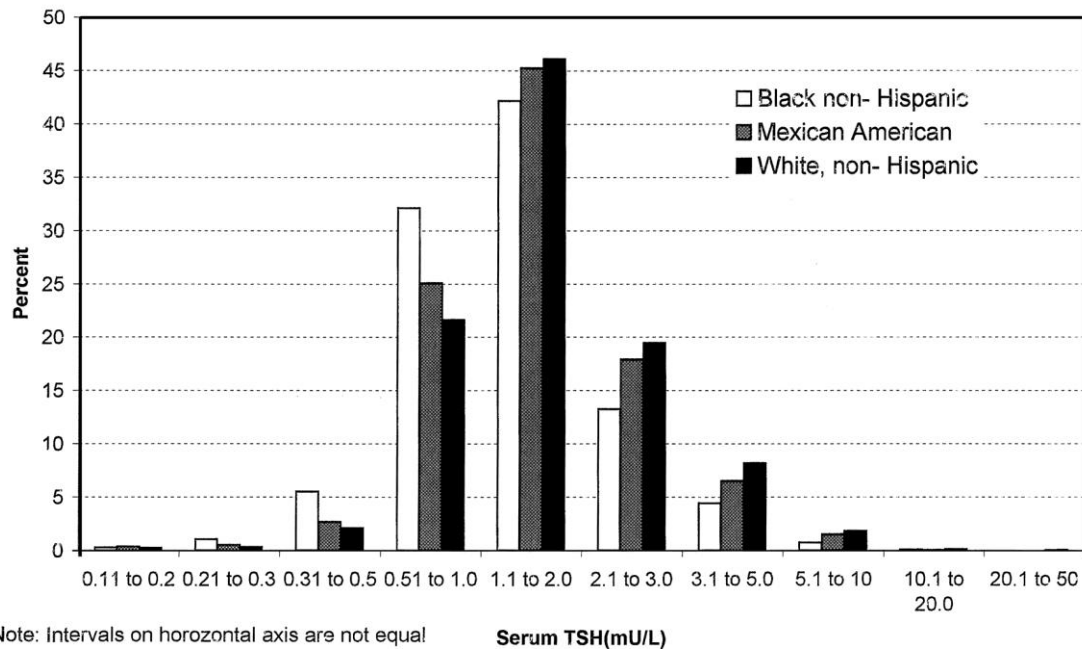


FIGURA 7 – DISTRIBUIÇÃO DO TSH SÉRICO EM UMA POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA DE ACORDO COM A RAÇA

FONTE: Hollowell *et al.* (2002).

NOTA: intervalos na horizontal não são iguais.

LEGENDA: Barras brancas: raça negra não-hispânicos; Barras cinzas: raça mexicana; Barras pretas: raça branca não hispânica.

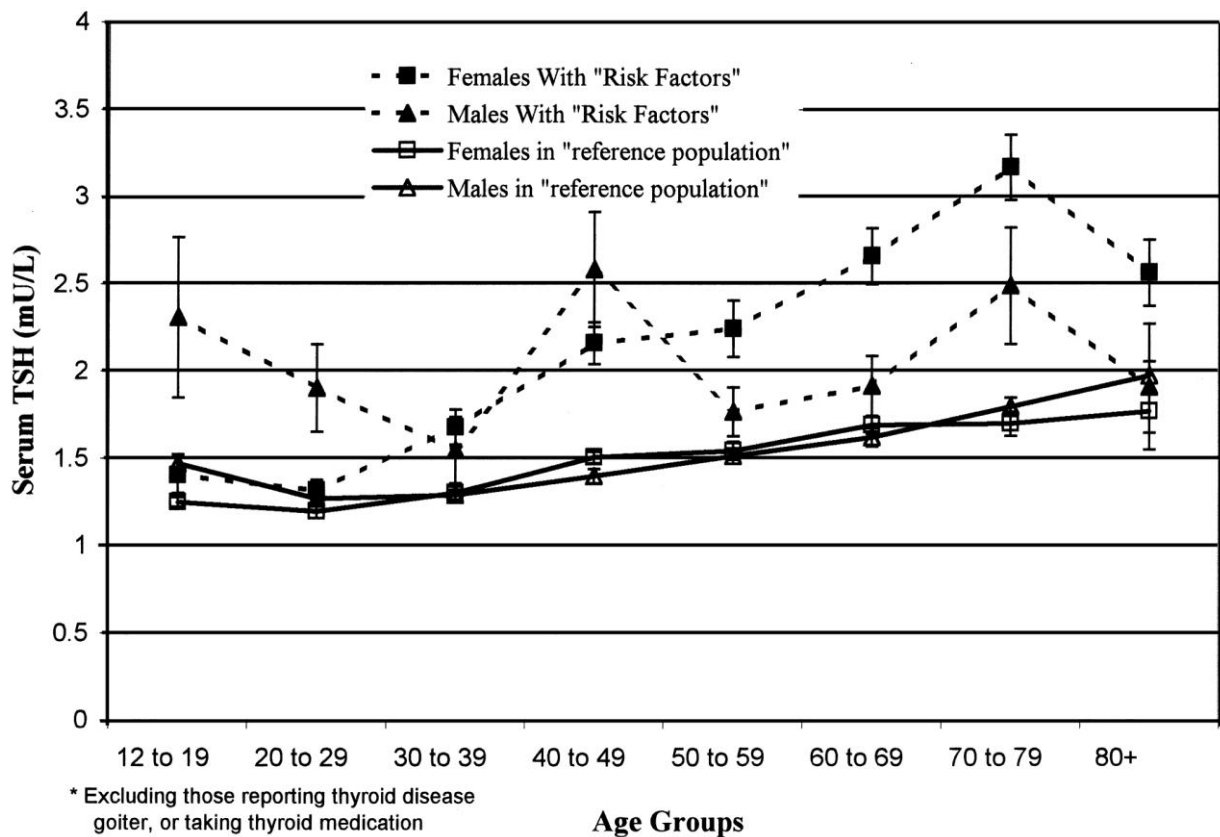


FIGURA 8 - DISTRIBUIÇÃO DO TSH SÉRICO DE ACORDO COM O SEXO E A IDADE EM UMA POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA E EM UMA POPULAÇÃO SEM FATORES DE RISCO  
 FONTE: Hollowell *et al.* (2002).

LEGENDA: Quadrado preto: mulheres com "fatores de risco"; Triângulo preto: homens com "fatores de risco"; Quadrado branco: mulheres da "população de referência"; Triângulo branco: homens da "população de referência".

NOTA: Fatores de risco incluem: gestação, uso de estrogênios, androgênios ou lítio, presença de anticorpos anti-tireoidianos, evidências bioquímicas de hipotireoidismo ou hipertireoidismo. População de referência: ausência de história de doença tireoidiana pessoal ou familiar, ausência de hipotireoidismo ou hipertireoidismo laboratorial, ausência de bócio, ausência de uso de medicações reguladoras da função tireoidiana, ausência de uso de androgênios ou estrogênios e a ausência de anticorpos anti-tireoidianos.

Com o objetivo de excluir de forma mais fidedigna indivíduos com disfunções tireoidianas ocultas na população na qual os valores de normalidade do TSH seriam determinados, Kratzsch *et al.*, conduziram um estudo em 2005, envolvendo 870 indivíduos. 453 pessoas foram selecionadas atendendo critérios clínicos, laboratoriais e ecográficos de ausência de disfunção tireoidiana. Nesta amostra, os limites inferiores e superiores de TSH foram determinados em 0,4 e 3,77 mUI/L, respectivamente. Apesar de ter ocorrido uma redução no limite superior de normalidade do TSH em relação ao

estudo NHANES III, a exclusão de disfunções tireoidianas ocultas através da ecografia parece não explicar totalmente a curva de distribuição do TSH, a qual, novamente, não obedeceu às características de normalidade (não paramétrica). Os autores postulam que isto seja um fenômeno biológico possivelmente relacionado a polimorfismos genéticos ou a microheterogeneidades do próprio TSH sérico.

Deve-se lembrar que existe um componente genético atuando sobre o funcionamento do eixo hipofisário-tireoidiano que influencia na determinação dos níveis séricos individuais de hormônios tireoidianos e de TSH. Andersen *et al.* (2002) estabeleceram a concentração do TSH sérico mensalmente durante 16 meses em homens voluntários saudáveis e concluíram que existe uma variação individual muito estreita nos níveis de TSH sérico. Em outro estudo Panicker *et al.*, avaliaram uma coorte de 213 pares de gêmeos dizigóticos e monozigóticos na Inglaterra. Os autores concluíram que 65% das variações nas concentrações séricas do TSH são explicadas por fatores genéticos e hereditariedade, enquanto apenas 35% destas variações podem ser explicadas por fatores ambientais (2005). Diferentes pessoas parecem ter diferentes *setpoints* genéticos para a função do eixo hipofisário-tireoidiano (ANDERSEN *et al.*, 2002). No estudo NHANES III, a constatação de que indivíduos da raça branca apresentavam valores de TSH maiores do que indivíduos da raça negra, também pode ser explicada por diferentes *setpoints* genéticos raciais.

Hamilton *et al.* (2008) avaliaram uma coorte de 3.440 participantes do *Handorf Thyroid Disease Study* (HDTs) com o objetivo de analisar a distribuição do TSH sérico em uma amostra populacional iodo-suficiente, sem evidências de disfunções tireoidianas, incluindo a presença de uma ecografia de tireóide normal. 766 pessoas apresentavam características compatíveis com os critérios de inclusão estabelecidos, sendo que 97,4% destes eram da raça branca. O TSH sérico médio foi de 1,48 mUI/L (0,36 – 4,79 mUI/L), com mediana de 1,32 mUI/L, e percentil 2,5% e 97,5% em 0,54 e 3,37 mUI/L, respectivamente. Nesta amostra, 9,7% dos indivíduos apresentavam valores de TSH sérico maior que 2,5 mUI/L quando avaliados pela técnica laboratorial ELISA. Todavia, após análise adicional, a proporção de pacientes com TSH sérico maior que 2,5 mUI/L foi estimada em 20% para as técnicas laboratoriais mais atuais de ensaio imunométrico de terceira geração. Os autores concluem que a redução do limite



superior de normalidade do TSH sérico para 2,5 mUI/L pode resultar em tratamento inadequado de indivíduos eutireoidianos (em torno de 20%) e sugerem uma avaliação individualizada dos pacientes antes do início da terapia.

Durante as últimas décadas, os avanços na sensibilidade e precisão dos ensaios laboratoriais para dosagem de TSH sérico, bem como o entendimento das disfunções tireoidianas subclínicas, possibilitou fomentar a discussão sobre o que constituem os valores de normalidade do TSH sérico. Argumenta-se que o estabelecimento de um intervalo de normalidade mais “refinado”, refletiria melhor a “saúde tireoidiana” do que os valores atualmente adotados (FATOURECHI, 2007). Este assunto é de fundamental importância porque se relaciona com a realização de rastreamentos populacionais para disfunções tireoidianas e com a determinação do momento adequado para que a terapia de reposição hormonal seja iniciada (WATORFSKY *et al.*, 2005). Da mesma forma, esta controvérsia também exerce um importante impacto na determinação do intervalo ideal dos valores de TSH dentro do qual os pacientes em tratamento para falência tireoidiana devem manter o seu TSH sérico (BIONDI *et al.*, 2008).

Com base nas informações publicadas provenientes do estudo NHANES III e nas evidências clínicas atuais, a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (*American Association of Clinical Endocrinologists – AACE*) recomenda reduzir o limite superior do valor de normalidade do TSH sérico para 3,0 mUI/L, mantendo um intervalo de referência entre 0,3 – 3,0 mUI/L, inclusive como alvo terapêutico durante o tratamento das disfunções tireoidianas (HAUGEN *et al.*, 2003). Igualmente, o reconhecimento da necessidade de reduzir os valores superiores de normalidade do TSH sérico possibilitou que a Academia Nacional de Bioquímicos Clínicos (*National Academy of Clinical Biochemistry - NACB*) reduzisse o limite superior de referência do TSH de 5,5 para 4,1 mUI/L (BALOCH *et al.*, 2003). De fato, esta mesma entidade ressalta que mais de 95% dos indivíduos eutireoidianos saudáveis apresentam um TSH sérico entre 0,4 – 2,5 mUI/L e recomendam a vigilância de pacientes com TSH sérico maior que 2,5 mUI/L, em virtude da possibilidade de progressão para hipotireoidismo clínico. Wartofsky *et al.* (2005) concluíram que um limite de referência de normalidade para o TSH sérico entre 0,3 – 2,5 mUI/L possibilitaria detectar precocemente indivíduos

em risco de desenvolverem hipotireoidismo clínico, facilitando o seu acompanhamento e o início de tratamento de forma individualizada e oportuna. Os autores enfatizam, entretanto, que esta recomendação é baseada nas evidências atualmente disponíveis e ressaltam a necessidade de que estudos em larga escala e bem desenhados sejam realizados para elucidar alguns pontos de controvérsia.

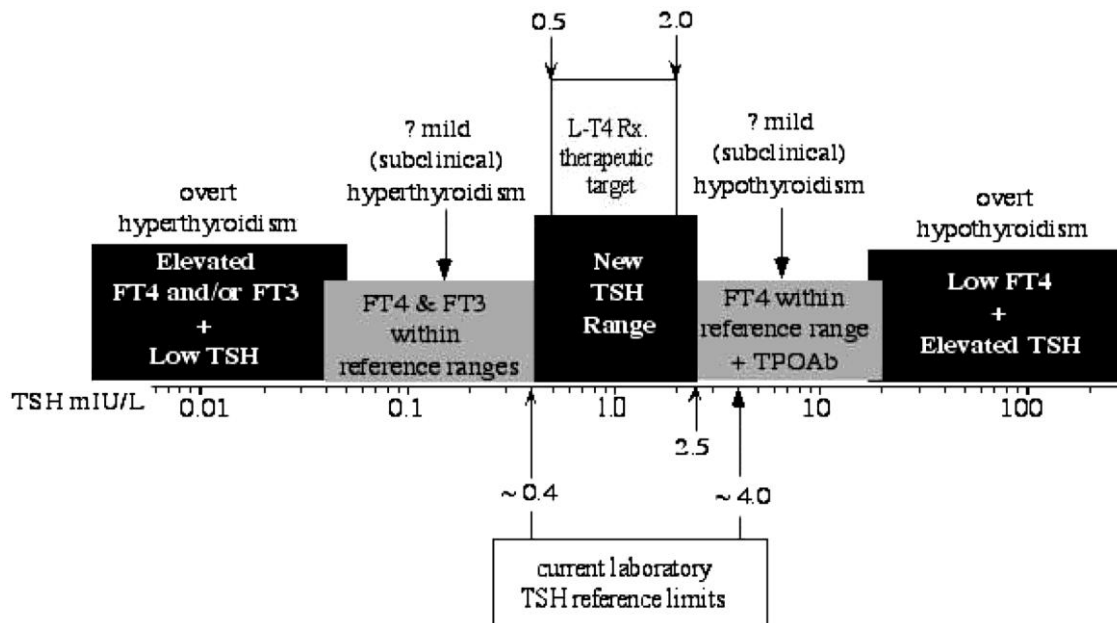


FIGURA 9 – PROPOSTA DE NOVOS VALORES DE REFERÊNCIA DE NORMALIDADE PARA O TSH SÉRICO  
Fonte: Wartofsky *et al.* (2005).

Entretanto, não há consenso na literatura sobre a necessidade de redução do limite superior de normalidade do TSH sérico. Surks *et al.* (2005) esclarecem que este fato resultariam em importantes implicações nas áreas da saúde e da economia, necessitando embasamento em uma análise mais extensiva e detalhada. Os autores ressaltam que deve ficar demonstrado claramente que os benefícios dessas modificações superem seus potenciais riscos. Os autores demonstram que: (1) não há evidências clínicas consistentes que justifiquem o tratamento em indivíduos que apresentem um TSH sérico entre 2,5 – 4,5 mUI/L; (2) a redução do limite superior de normalidade do TSH sérico para 2,5 ou 3,0 mUI/L triplicaria a prevalência de indivíduos classificados como portadores de hipotireoidismo na população acima dos 50 anos de idade; (3) alguns indivíduos cujo TSH sérico encontra-se na faixa superior de

normalidade do TSH podem apresentar um *setpoint* genético mais elevado e não desenvolverem qualquer propensão para evolução para hipotireoidismo. Baseados nessas evidências, os autores concluem que o valor preditivo positivo para disfunção tireoidiana em indivíduos com TSH entre 3,0 – 4,5 mUI/L é baixo e postulam que modificar os intervalos de referência do TSH sérico, neste momento, é prematuro, desaconselhável e injustificável.

## 2.5 OS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA E O METABOLISMO LIPÍDICO

Os hormônios tireoidianos apresentam efeitos significativos na síntese, mobilização e metabolismo das lipoproteínas plasmáticas (HEIMBERG *et al.*, 1985).

Em pacientes com hipertireoidismo clínico, ambas a síntese e a degradação de triglicerídios e colesterol total estão aumentadas, com predomínio da ação catabólica sobre estas lipoproteínas. Este efeito resulta em uma característica redução dos níveis séricos de colesterol total e triglicerídios e um aumento dos níveis séricos dos produtos de degradação das lipoproteínas plasmáticas: os ácidos graxos livres e o glicerol (LARSEN *et al.*, 2008).

O hipotireoidismo clínico, por sua vez, associa-se a uma elevação significativa dos níveis séricos de colesterol plasmático, primordialmente das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e da apolipoproteína B (apo B). Esta hipercolesterolemia característica do hipotireoidismo decorre de uma lentificação na depuração do LDL plasmático devido a uma redução no número de receptores para o LDL no fígado. A lipoproteína de alta densidade (HDL) está normal ou elevada devido a uma diminuição da atividade da enzima colesterol-ester transferase e da lipase hepática que são controladas pelos hormônios tireoidianos (CAPPOLA *et al.*, 2003).

Permanece incerto se o hipotireoidismo subclínico está associado aos mesmos efeitos negativos do hipotireoidismo clínico sobre o metabolismo lipídico. Os resultados conflitantes apresentados pelos estudos clínicos podem refletir diferenças entre as

populações estudadas como tempo de duração da doença, níveis séricos de TSH, idade, sexo, etnia e hábitos de vida (BIONDI *et al.*, 2008).

No *The Wickham Study* não foi demonstrado uma relação entre hiperlipidemia e hipotireoidismo subclínico (TUNBRIDGE *et al.*, 1977).

Paralelamente, no estudo NHANES III, os valores médios de colesterol total sérico estavam significantivamente mais elevados nos pacientes com hipotireoidismo subclínico (TSH sérico entre 6,7 e 14,9 mUI/L; n=215) do que em controles eutireoidianos (TSH sérico entre 0,37 e 6,7 mUI/L; n=8.013). Entretanto, quando estes resultados foram ajustados para idade, raça, sexo e uso de medicamentos hipolipemiantes, o hipotireoidismo subclínico não esteve associado a uma elevação estatisticamente significativa do colesterol sérico. Não foram demonstradas também diferenças significativas nos níveis de LDL e HDL colesterol. Os autores concluem que, excluindo as variáveis de confusão, o hipotireoidismo subclínico parece não estar associado a alterações no perfil lipídico nesta população (HUESTON *et al.*, 2004).

Um estudo transversal, incluindo 1.212 participantes saudáveis de ambos os sexos, com idades entre 20 e 69 anos, demonstrou uma associação positiva entre o hipotireoidismo subclínico e os níveis séricos de triglicerídeos. Foi detectado também um maior risco de desenvolvimento de doença cardiovascular em homens com idade inferior a 50 anos portadores de hipotireoidismo subclínico (*odds ratio* de 3,4 com intervalo de confiança de 95% entre 1,6 – 6,8), quando comparados com controles eutireoidianos pareados para sexo e idade (KVETNY *et al.*, 2004).

Outro estudo, envolvendo 25.862 participantes (*The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study*) reportou que os níveis séricos médios de colesterol total e de LDL colesterol em indivíduos com níveis séricos de TSH entre 5,1 e 10 mUI/L foram significantivamente mais elevados do que em indivíduos eutireoidianos. Os autores concluem que mesmo elevações modestas do TSH sérico podem corresponder a alterações do perfil lipídico suficientes para afetar negativamente a saúde cardiovascular (CANARIS *et al.*, 2000).

Um consenso de 2004, desenvolvido sobre as disfunções tireoidianas mínimas concluiu que a associação entre hipotireoidismo subclínico e hipercolesterolemia poderia ser considerada apenas para pacientes que apresentem um valor de TSH

sérico > 10 mUI/L (SURKS *et al.*, 2004). Após esta data, um estudo populacional de grande porte, englobando 2.108 participantes, demonstrou que após ajustes estatísticos para idade e sexo, os níveis séricos de colesterol total e de LDL colesterol estavam discretamente elevados nos indivíduos com hipotireoidismo subclínico. Igualmente, os autores concluíram que este efeito negativo sobre o metabolismo lipídico pode ser demonstrado com maior significância nos indivíduos com TSH sérico > 10 mUI/L (WALSH *et al.*, 2005).

Um estudo populacional envolvendo 2.799 indivíduos idosos estabeleceu que valores de TSH sérico maiores que 5,5 mUI/L, associaram-se a um aumento de 9 mg/dl no colesterol total (KANAYA *et al.*, 2002). De forma semelhante, Bindels *et al.* (1999) estudaram 1.191 indivíduos e demonstraram que um aumento de 1 mUI/L no TSH sérico estava associado a um aumento nos níveis séricos de colesterol total de 3,5 mg/dl em mulheres e de 6,2 mg/dl em homens. Os autores estimaram que, em mulheres, aproximadamente 20% do valor do colesterol total sérico poderia ser atribuído ao hipotireoidismo subclínico.

Alguns fatores como o tabagismo e a insulino-resistência podem exercer um papel mediador dos efeitos do hipotireoidismo subclínico sobre o metabolismo lipídico. De fato, Bakker *et al.* (2001) avaliaram um grupo de 46 indivíduos saudáveis eutireoidianos (níveis séricos médios de TSH de  $1,8 \pm 0,7$  mUI/L) e demonstraram uma associação fortemente positiva entre o TSH sérico e os níveis de LDL colesterol sérico em pacientes com insulino-resistência, mas não em pacientes insulino-sensíveis. Os autores postulam que o elevado risco cardiovascular associado ao hipotireoidismo subclínico parece se estender para os indivíduos com TSH sérico dentro dos valores de normalidade atuais.

Recentemente, uma revisão sistemática envolvendo 13 estudos selecionados com um total de 247 indivíduos concluiu que o tratamento com levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo subclínico resultou em uma pequena, porém significativa, redução dos níveis séricos de colesterol total e de LDL colesterol. Demonstrou-se que o efeito do tratamento com levotiroxina sobre a redução dos níveis séricos de colesterol total foi maior em indivíduos cujos níveis séricos de colesterol total pré-tratamento encontravam-se mais elevados e em pacientes que estavam recebendo doses iniciais

insuficientes de levotiroxina. Não foram demonstrados efeitos significativos do tratamento com levotiroxina nos níveis séricos de HDL colesterol e triglicerídios (DANESE *et al.*, 2000).

## 2.6 OS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA E O METABOLISMO MÚSCULO-ESQUELÉTICO

O hipotireoidismo clínico pode desencadear um amplo espectro de alterações no metabolismo músculo-esquelético, resultando em uma elevada prevalência de sintomas musculares em pacientes portadores desta patologia. Apesar da etiologia não estar completamente elucidada, acredita-se que estas alterações estejam relacionadas à presença de distúrbios na glicogenólise, alterações na expressão de miosina e redução na atividade oxidativa mitocondrial (BIONDI *et al.*, 2008).

Em 1998, Beyer *et al.*, avaliaram a relação entre os níveis de CPK sérico e a função tireoidiana em pacientes com hipotireoidismo clínico (n=10) e com hipotireoidismo subclínico (n=13). Observou-se uma correlação positiva entre os níveis de CPK sérico e os níveis de TSH sérico. Segundo os autores estes dados sugerem a presença de uma disfunção no metabolismo músculo-esquelético mesmo em pacientes com hipotireodismo subclínico.

Um estudo semelhante avaliou 28 pacientes com hipotireoidismo clínico, 38 pacientes com hipotireodismo subclínico e 30 indivíduos saudáveis com função tireoidiana normal. Os autores concluíram que houve uma correlação positiva entre os níveis de CPK sérico e os níveis de TSH sérico. 57% dos pacientes com hipotireoidismo clínico e 10% dos pacientes com hipotireoidismo subclínico apresentaram elevações significativas dos níveis de CPK, quando comparados com o grupo com função tireoidiana normal. Os níveis de CPK normalizaram após o início do tratamento com levotiroxina (HEKIMSOY *et al.*, 2005).

Monzani *et al.* (1997) determinaram a produção de lactato e piruvato muscular durante o repouso e durante o exercício em 12 pacientes com hipotireoidismo

subclínico. Os autores demonstraram um incremento significativamente maior nos níveis de lactato durante o exercício em pacientes com hipotireoidismo subclínico quando comparados com o grupo controle. Este incremento nos níveis de lactato sérico esteve positivamente relacionado com o tempo de duração da doença, sugerindo que a disfunção no metabolismo muscular é proporcional ao tempo de duração do hipotireoidismo subclínico.

## 2.7 OS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA, O GASTO ENERGÉTICO BASAL, O PESO E A COMPOSIÇÃO CORPORAL

Em adultos, um dos papéis fundamentais dos hormônios tireoidianos envolve a regulação da termogênese, do gasto energético e do metabolismo basal (KIM *et al.*, 2008).

Atualmente, tem-se conhecimento que os hormônios tireoidianos afetam o balanço energético corporal por meio de diferentes mecanismos: (1) estimulação de diversas vias de síntese e catabolismo metabólico que, por sua vez, aumentam a demanda de processos dependentes de energia, como o transporte de íons pela membrana plasmática; (2) estimulação da termogênese facultativa, através da amplificação dos efeitos exercidos pelo sistema nervoso simpático sobre alvos termogênicos, como o tecido adiposo marrom; (3) aumento do apetite e da ingestão calórica (SILVA *et al.*, 1995).

Os hormônios tireoidianos induzem tanto a lipólise como a lipogênese. Os efeitos dos hormônios tireoidianos na lipogênese decorrem de uma estimulação da expressão de genes que codificam as enzimas e proteínas lipogênicas. Igualmente, os hormônios tireoidianos intensificam a ação lipolítica exercida pelas catecolaminas.

Um trabalho experimental realizado em camundongos portadores de hipertireoidismo induzido por drogas demonstrou um aumento do gasto energético basal concomitante a um aumento da ingestão calórica, resultando em manutenção do peso e da composição corporal. Os autores concluíram que os hormônios tireoidianos

desempenham um importante e significativo papel no balanço energético e na composição corporal (OPPENHEIMER *et al.*, 1991).

Wolf *et al.* (1996) estudaram pacientes submetidos à tireoidectomia total que se encontravam em hipotireoidismo clínico e os compararam a um grupo controle saudável. Os autores observaram que os pacientes em hipotireoidismo apresentavam uma redução no gasto energético basal associado a um aumento no percentual de gordura corporal e redução de massa magra corporal total. A terapia de reposição com levotiroxina restabeleceu percentuais de gordura corporal e de massa magra corporal total semelhantes ao do grupo controle. Igualmente, o gasto energético basal foi normalizado com o tratamento com levotiroxina.

Enquanto os efeitos sobre o balanço energético corporal estão claramente determinados nos casos extremos de disfunção tireoidiana (hipotireoidismo clínico e hipertireoidismo clínico), persistem controvérsias sobre as mudanças no balanço energético-corporal resultantes das disfunções tireoidianas subclínicas. Da mesma forma, não há consenso quanto aos efeitos causados pela reposição crônica de levotiroxina sobre o gasto energético, a composição corporal e o peso (AL-ADSANI *et al.*, 1997).

Kvetny *et al.* (2005) estudaram 13 pacientes com bócio nodular em hipertireoidismo subclínico e 13 pacientes com bócio nodular eutireoidianos. Os autores demonstraram que o consumo basal de oxigênio estava significativamente maior no grupo de pacientes com hipertireoidismo subclínico. Determinou-se também que, durante o tratamento e após a normalização do TSH sérico, houve normalização concomitante do consumo basal de oxigênio. Esse estudo demonstra um estado hipermetabólico em pacientes com TSH supresso e níveis de hormônios tireoidianos normais (hipertireoidismo subclínico).

Outro trabalho concluiu que pequenas modificações na dose de levotiroxina administrada a pacientes com hipotireoidismo primário resultaram em significativas alterações no gasto energético basal. Estas alterações no balanço energético foram inversamente correlacionadas com os valores de TSH sérico, ocorrendo uma redução de 17% no gasto energético basal associada à elevação do TSH sérico de 0,1 para 10 mUI/L. Do ponto de vista do balanço energético, determina-se que uma pequena



variação no TSH sérico durante o tratamento com levotiroxina pode ser associado potencialmente à significativas variações no gasto energético. Os autores sugerem que esta redução no gasto energético basal pode associar-se, conseqüentemente, a um significativo ganho de peso e de adiposidade corporal (AL-ADSANI *et al.*, 1997).

Num estudo recente, envolvendo indivíduos idosos com função tireoidiana normal ou portadores de hipotireoidismo primário, houve uma correlação direta entre os valores de TSH sérico e o IMC (GUSSEKLOO *et al.*, 2004). Esta mesma correlação foi investigada em uma base de dados obtida de um estudo populacional transversal, englobando 4.082 indivíduos saudáveis, sem disfunção tireoidiana. Os resultados obtidos revelam que, mesmo pequenas elevações nos níveis de TSH sérico (inclusive dentro dos valores de referência de normalidade), podem contribuir para a regulação e determinação do peso corporal. Os autores demonstram que a função tireoidiana é responsável por 1% de variação no IMC entre indivíduos, um impacto modesto, porém semelhante ao causado pelo tabagismo e/ou pela atividade física (KNUDSEN *et al.*, 2005).

O TSH sérico está positivamente correlacionado com os níveis de leptina circulantes e com o IMC (CHAN *et al.*, 2003). Kok *et al.* (2005) dosaram o TSH sérico durante 24 horas em 11 mulheres obesas submetidas a perda de peso induzida por restrição calórica. Os autores concluíram que a elevada secreção de TSH presente nas mulheres obesas foi significativamente reduzida pela perda de peso após uma dieta de restrição calórica. Diversos estudos em animais e humanos evidenciaram que a leptina sérica se correlaciona com os níveis de TSH sérico (AHIMA *et al.*, 1996; CHAN *et al.*, 2003), podendo ser um dos fatores determinantes do controle da secreção hipofisária do TSH em indivíduos obesos.

Como os hormônios tireoidianos exercem um controle importante sobre o balanço energético corporal, uma redução no TSH sérico induzida pela restrição calórica sugere a presença de um mecanismo fisiológico de adaptação neuroendócrino protetor contra a perda de peso corporal (KOK *et al.*, 2005).

De forma contrária a estas evidências, um estudo realizado no Reino Unido envolvendo 401 indivíduos eutireoidianos saudáveis, não apontou associação entre o TSH sérico e o IMC (MANJI *et al.*, 2006). A relação entre obesidade e função tireoidiana

persiste incerta e os diferentes resultados demonstrados pelos estudos clínicos podem refletir diferenças entre as características das populações estudadas.

Poucos estudos populacionais avaliaram a relação entre a distribuição da gordura corporal e a função tireoidiana. Recentemente, De Pergola *et al.* (2007) estudaram 201 mulheres com TSH sérico menor que 4 mUI/L e IMC maior que 25 kg/m<sup>2</sup> e avaliaram a relação entre a circunferência abdominal e a função tireoidiana. Neste estudo, o T3 e o TSH séricos mantiveram uma associação positiva, estatisticamente significativa, com a circunferência abdominal.

Avaliando a relação entre alguns parâmetros antropométricos e os hormônios tireoidianos, Dvoráková *et al.* (2008) estudaram 1.012 homens e 1.625 mulheres saudáveis. Os autores detectaram que os valores de TSH sérico estavam positivamente relacionados com a distribuição de gordura central (relação entre as pregas cutâneas subescapular e tricipital).

Apresentando resultados contrários a estas evidências, um estudo prospectivo, randomizado, acompanhou 37 mulheres com bócio nodular durante 12 meses. As pacientes foram divididas em 2 grupos: sem tratamento (n=17) e com tratamento (n=20). As pacientes tratadas receberam uma dose de levotiroxina suficiente para manter o TSH sérico em um nível normal-baixo. Os autores não detectaram diferenças significativas na composição corporal e no gasto energético basal entre os 2 grupos avaliados (DUBOIS *et al.*, 2008).

Igualmente, o estudo de Tagliaferri *et al.* (2001) avaliou 108 pacientes obesos com hipotireoidismo subclínico e 131 pacientes obesos com função tireoidiana normal pareados por sexo, idade e IMC. Concluiu-se que o hipotireoidismo subclínico reduziu significativamente o gasto energético basal apenas em pacientes com TSH sérico maior que 5,7 mUI/L. Não foram detectadas diferenças significativas na composição corporal.

## 2.8 OS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA E O METABOLISMO ÓSSEO

Desde a primeira descrição de perda de massa óssea associada à tireotoxicose feita por Von Recklinghausen em 1891, o mecanismo de ação e os efeitos clínicos que os hormônios tireoidianos exercem sobre o metabolismo ósseo despertaram grande interesse científico. Com o advento da densitometria óssea e dos marcadores séricos e urinários de formação e reabsorção óssea, tornou-se possível caracterizar e determinar os efeitos das disfunções tireoidianas e de seus tratamentos sobre a massa óssea (LAKATOS *et al.*, 2003).

Os hormônios tireoidianos exercem um efeito duplo sobre a massa óssea e sua ação ocorre através de receptores nucleares do tipo alfa, presentes nas células ósseas osteoblásticas e osteoclásticas. Níveis fisiológicos de hormônios tireoidianos são necessários para uma maturação óssea adequada. Estudos *in vitro* comprovam que o excesso de hormônio tireoidiano promove uma supressão na diferenciação dos osteoblastos, um aumento na atividade de osteoblastos maduros e um estímulo indireto da atividade osteoclástica via citocinas e fatores de crescimento (OHISHI *et al.*, 1994). Dessa forma, o excesso de hormônios tireoidianos associa-se a um remodelamento ósseo acelerado com uma resultante perda de massa óssea, afetando de forma mais intensa o osso cortical do que o osso trabecular (TOH *et al.*, 1985).

O TSH pode igualmente afetar diretamente o remodelamento ósseo, interagindo com receptores específicos expressos pelas células ósseas (receptores de TSH). Um estudo conduzido em animais comprovou os efeitos diretos exercidos pelo TSH sobre ambos os componentes do remodelamento ósseo: a formação óssea osteoblástica e a reabsorção óssea osteoclástica. Ficou demonstrado que uma redução de 50% na expressão de receptores de TSH pelas células ósseas resultou no desenvolvimento de osteoporose associado à osteoesclerose focal. Assim, o TSH parece atuar diretamente como um inibidor do remodelamento ósseo. Os autores sugerem que os efeitos negativos sobre a massa óssea nos pacientes com hipertireoidismo podem ser mediados também pela deficiência de TSH sérico, além da clássica ação exercida pelo excesso de hormônios tireoidianos (ABE *et al.*, 2003).

Os níveis de marcadores bioquímicos de remodelação óssea correlacionam-se com a severidade do hipertireoidismo e tendem a normalizar-se com o tratamento adequado (PANTAZI *et al.*, 2000).

A doença de Graves e o bócio nodular tóxico estão associados a um remodelamento ósseo acelerado resultando em perda de massa óssea e aumento do risco de fraturas (LAKATOS *et al.*, 2003). O hipertireoidismo clínico é comprovadamente, portanto, um importante fator de risco para osteoporose e fraturas, especialmente em mulheres na pós-menopausa. Por sua vez, não há consenso se o hipertireoidismo subclínico também é capaz de afetar o metabolismo ósseo de forma a elevar o risco de fraturas (BIONDI *et al.*, 2008).

Durante o tratamento de pacientes portadores de câncer de tireóide ou de hipotireoidismo primário pode ocorrer, respectivamente, o uso intencional ou inadvertido de doses supra-fisiológicas de levotiroxina. Os estudos que avaliaram os efeitos do excesso de hormônios tireoidianos durante a terapia supressiva com levotiroxina sobre a massa óssea e o risco de fraturas apresentam resultados controversos. Sugere-se que os efeitos negativos sobre a massa óssea estão diretamente relacionados ao grau e ao tempo de supressão do TSH sérico; ao sexo e a idade dos pacientes; além da presença de outros fatores de risco para perda de massa óssea (BIONDI *et al.*, 2008).

Diamond *et al.* (1991) estudaram 24 mulheres em terapia supressiva com doses supra-fisiológicas de levotiroxina para tratamento de câncer de tireóide (14 na pré-menopausa e 10 na pós-menopausa), comparando com 24 controles saudáveis. Os autores detectaram uma redução significativa da massa óssea em colo de fêmur em todo o grupo de pacientes e uma redução significativa da massa óssea na coluna lombar e antebraço apenas no subgrupo de mulheres na pós-menopausa. Ficou demonstrada uma correlação entre a dose cumulativa de levotiroxina e a redução da massa óssea em colo de fêmur em mulheres na pré-menopausa.

Marcocci *et al.* (1994) estudaram apenas mulheres na pré-menopausa em terapia supressiva com doses supra-fisiológicas de levotiroxina para tratamento de câncer de tireóide. Foram selecionadas 47 mulheres em uso de doses de levotiroxina controladas para manter o mínimo grau necessário de supressão do TSH sérico. Os autores não detectaram alterações significativas na massa óssea e nos marcadores de

remodelação óssea no grupo de pacientes quando comparado com um grupo controle. Propõe-se que uma monitorização adequada do grau de supressão do TSH sérico esteja associada à prevenção de perda de massa óssea em mulheres na pré-menopausa, durante o tratamento do câncer de tireóide.

Com o objetivo de avaliar melhor a relação entre o TSH sérico e o remodelamento ósseo e de determinar se uma redução no grau de supressão do TSH sérico é benéfica para a massa óssea um estudo prospectivo foi realizado por Guo *et al.* (1997), envolvendo 64 mulheres na pós-menopausa. Os autores alocaram as pacientes em 3 grupos: TSH normal (n= 23), TSH supresso (n=18), TSH supresso em terapia com doses supra-fisiológicas de levotiroxina para tratamento de câncer de tireóide (n=23). Constatou-se que o remodelamento ósseo está inversamente correlacionado com o nível de TSH sérico e que uma redução no grau de supressão do TSH sérico esteve associada a uma redução no grau de remodelamento ósseo e a um aumento na densidade mineral óssea, durante 2 anos de acompanhamento.

Estudando o risco de fraturas ósseas, Solomon *et al.* (1993) entrevistaram 300 mulheres brancas na pós-menopausa (160 com doença tireoidiana e 140 sem doença tireoidiana). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao risco de fraturas ósseas. Os autores ressaltam, porém, que as mulheres com hipertireoidismo ou em terapia supressiva com doses supra-fisiológicas de levotiroxina para tratamento de câncer de tireóide estiveram propensas a apresentar a primeira fratura óssea mais cedo no curso de suas vidas do que as mulheres sem doença tireoidiana.

Sheppard *et al.* (2002) conduziram uma análise populacional caso-controle para avaliar o risco de fraturas de fêmur em uma coorte de 23.183 pacientes, de ambos os sexos, em uso de levotiroxina. Os autores constataram que não houve associação entre o risco de fraturas e o uso de levotiroxina no grupo total. Porém, detectaram que a terapia com levotiroxina apresentou uma associação independente com o risco de fraturas de fêmur em homens.

Por sua vez, Vestergaard *et al.* (2000) avaliaram 617 pacientes com bócio tóxico e compararam com 617 controles saudáveis pareados para idade e sexo. Demonstrou-se que houve uma elevação no risco de fraturas ósseas somente cinco

anos após o diagnóstico, mais especificamente em pacientes com idade maior que 50 anos.

Bauer *et al.* (2001) realizaram um estudo prospectivo envolvendo 686 mulheres na pós-menopausa, com idade maior que 65 anos. Ficou demonstrado que níveis de TSH sérico supressos ( $<0,1$  mUI/L) associaram-se de forma independente a um risco 3 vezes maior para fraturas de quadril e 4 vezes maior para fraturas vertebrais. O uso de levotiroxina não se associou a um maior risco de fraturas ósseas quando o TSH sérico se encontrava dentro dos valores de normalidade ( $0,1 - 0,5$  mUI/L).

Como a prevalência do hipotireoidismo primário aumenta com a idade, o tratamento com levotiroxina também se torna mais freqüente em indivíduos idosos, podendo cursar com uma aceleração do processo de osteoporose característico da idade, principalmente quando administrado em doses excessivas (NUOVO *et al.*, 1995).

Uma meta-análise realizada em 1996 por Uzzan *et al.* determinou que a terapia de reposição de hormônios tireoidianos, com a manutenção de níveis de TSH sérico considerados laboratorialmente normais, associou-se a uma perda óssea significativa em quadril e coluna lombar no grupo de mulheres na pré-menopausa. Especula-se que, mesmo em indivíduos com função tireoidiana considerada laboratorialmente normal, os hormônios tireoidianos possam exercer um efeito negativo, dose-dependente, sobre a massa óssea.

Kim *et al.* (2006) realizaram um estudo transversal com o objetivo de correlacionar os níveis de TSH sérico com a densidade mineral óssea de 3.172 mulheres coreanas saudáveis na pós-menopausa. Os autores demonstraram que as mulheres com TSH sérico normal-baixo ( $0,5 - 1,1$  mUI/L) apresentavam uma densidade mineral óssea significativamente menor em coluna lombar e colo de fêmur do que mulheres com TSH sérico normal-alto ( $2,8 - 5,0$  mUI/L). Extrapolando estes dados para a determinação do risco de fraturas, os autores constataram que as mulheres com TSH sérico normal-baixo apresentavam um risco 2 vezes maior de fraturas do que as mulheres com TSH sérico normal-alto. Apesar de ser um estudo transversal, esses resultados sugerem que níveis de TSH sérico normais-baixos podem não ser fisiológicos para mulheres na pós-menopausa e que, durante o tratamento do

hipotireoidismo, podem não ser um alvo terapêutico adequado por estarem potencialmente associados a uma maior propensão à perda de massa óssea.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar, de forma comparativa, os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário frente ao perfil lipídico, níveis séricos de CPK, gasto energético basal, peso, IMC, composição corporal e densidade mineral óssea entre pacientes mantidos com níveis de TSH sérico normal-baixo e normal-alto.

#### 3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Os objetivos secundários foram:

- a) identificar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre o perfil lipídico;
- b) identificar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre os níveis séricos de CPK;
- c) identificar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre o gasto energético basal;
- d) identificar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre o peso corporal;
- e) identificar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre o IMC;
- f) identificar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre a composição corporal;
- g) identificar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre a densidade mineral óssea;
- h) comparar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre o perfil lipídico entre pacientes mantidos com níveis de TSH sérico normal-alto e normal-baixo;



- i) comparar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre os níveis séricos de CPK entre pacientes mantidos com níveis de TSH sérico normal-alto e normal-baixo;
- j) comparar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre o gasto energético basal entre pacientes mantidos com níveis de TSH sérico normal-alto e normal-baixo;
- k) comparar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre o peso corporal entre pacientes mantidos com níveis de TSH sérico normal-alto e normal-baixo;
- l) comparar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre o IMC entre pacientes mantidos com níveis de TSH sérico normal-alto e normal-baixo;
- m) comparar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre a composição corporal entre pacientes mantidos com níveis de TSH sérico normal-alto e normal-baixo;
- n) comparar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre a densidade mineral óssea entre pacientes mantidos com níveis de TSH sérico normal-alto e normal-baixo.

## 4. PACIENTES E METODOS

### 4.1 CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA

O presente estudo tem desenho não-randomizado, não-controlado, prospectivo, longitudinal, experimental, comparativo e aplicado.

### 4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DA PESQUISA

O Ambulatório de Tireóide do Hospital de Clínicas da UFPR atende, em média, 50 a 70 pacientes por semana, dos quais, aproximadamente 50% são portadores de hipotireoidismo primário. Durante o período de março de 2005 a fevereiro de 2006, os pacientes atendidos neste ambulatório que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão no estudo foram selecionados e convidados a participar do estudo. Adicionalmente, foi realizada uma busca ativa nas Unidades de Saúde de Curitiba para captação de indivíduos candidatos à inclusão no estudo, os quais foram encaminhados pelas Unidades de Saúde diretamente para um ambulatório criado exclusivamente para a triagem destes pacientes.

Foram selecionados 42 pacientes provenientes da Rede Básica de Saúde de Curitiba e do Ambulatório de Tireóide do Hospital de Clínicas da UFPR, portadores de hipotireoidismo primário recém-diagnosticado, sem tratamento prévio, que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão no estudo e que concordaram em participar da pesquisa.

Os critérios de inclusão dos pacientes na pesquisa foram: idade maior que 20 anos; hipotireoidismo primário (TSH sérico  $> 10$  mUI/L associado a T4L sérico abaixo do limite inferior para o método), recém-diagnosticado, sem tratamento com levotiroxina prévio.

Os critérios de exclusão dos pacientes na pesquisa foram: pacientes portadores ou em tratamento para carcinoma de tireóide; IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>; pacientes com doenças graves e debilitantes, incluindo: ICC e DPOC severos, neoplasia, cirrose hepática > CHILD A e acidente vascular cerebral com sequelas; pacientes portadores de patologias e/ou em uso de medicações relacionadas à redução da densidade mineral óssea e à modificação da composição corporal, incluindo: hiperparatireoidismo, doença inflamatória intestinal, imobilização ou incapacidade de deambulação, uso de anticonvulsivantes, glicocorticóides ou análogos de LHRH; pacientes em uso de drogas que comprovadamente interferem com o peso ou com o gasto energético basal, incluindo: insulina, hipoglicemiantes, anorexígenos, antidepressivos, anticonvulsivantes e drogas anti-tireoidianas; pacientes que estavam fazendo ou fizeram qualquer tipo de dieta alimentar com restrição calórica nos últimos 6 meses; pacientes que aumentaram o nível de atividade física programada nos últimos 6 meses; gestantes.

#### 4.3 METODOLOGIA

A partir da comprovação dos critérios de inclusão e exclusão, os pacientes foram convidados a participar do estudo e a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 1). Os pacientes que aceitaram participar do estudo foram alocados em 2 grupos de tratamento pareados para sexo, idade e IMC:

**Grupo 1:** Composto por 20 pacientes tratados com levotiroxina (Puran T4®), cujo TSH seria mantido estável entre 0,4 – 2,0 mUI/L por um período de 12 meses de seguimento.

**Grupo 2:** Composto por 22 pacientes tratados com levotiroxina (Puran T4®), cujo TSH seria mantido estável entre 2,0 – 4,0 mUI/L por um período de 12 meses de seguimento.

Todos os pacientes receberam orientações sobre a sua patologia e foram questionados quanto ao tempo de diagnóstico do hipotireoidismo primário, presença de doenças associadas e uso de medicações concomitantes. A etiologia do hipotireoidismo primário foi avaliada e determinada quando possível.

#### 4.3.1 Avaliação clínico-laboratorial inicial

Na visita inicial, cada paciente foi submetido aos seguintes procedimentos:

- exame clínico completo com avaliação do peso corporal, estatura e cálculo do IMC;
- realização de exame de DXA (*Dual Energy X-Ray Absorptiometry* – Absortometria Radiológica de Dupla Energia) com determinação da densidade mineral óssea e da composição corporal total e percentual (massa gorda e massa magra). Este exame foi realizado em um aparelho de densitometria LUNAR® (GE Medical Systems, Menomonee Falls, Estados Unidos) no Centro de Pesquisa em Reumatologia, conforme agendamento específico. Para a determinação da densidade mineral óssea, as regiões avaliadas foram: coluna lombar (L1-L4) e fêmur. O antebraço seria avaliado apenas na impossibilidade da análise da coluna lombar em casos de deformidade ou processo degenerativo local;
- realização de exame de calorimetria indireta, pela manhã, em jejum, o qual foi realizado no Serviço de Nutrição do HC-UFPR, conforme agendamento específico. O exame foi realizado em um aparelho Deltatrac I O MBM-100® (Datex Instrumentarium Corporation, Helsinki, Finlândia) no modo canópio de respiração espontânea, utilizando-se a calibração para O<sub>2</sub> a 95% e para CO<sub>2</sub> a 5%. Através deste exame foi determinado o gasto energético basal;
- coleta de uma amostra de sangue, pela manhã, em jejum, para a dosagem bioquímica de: TSH, T3, T4L, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicerídios e CPK.

#### 4.3.2 Tratamento específico com levotiroxina e monitorização mensal

Após a realização dos exames basais, os pacientes iniciaram o tratamento com levotiroxina (Puran T4®), sendo a dose inicial determinada a partir do cálculo de 1,6 a 1,8 µg/kg de peso ideal/dia. Os pacientes foram orientados a administrar a medicação em dose única diária, em jejum, aproximadamente 30 minutos antes do desjejum. O laboratório farmacêutico Sanofi-Aventis do Brasil forneceu mensalmente a medicação Puran T4®, nas doses necessárias, para todos os pacientes durante o período do estudo.

Todos os sujeitos da pesquisa foram avaliados mensalmente com uma consulta clínica e realização de coleta de uma amostra de sangue para determinação de TSH e T4L. Conforme o resultado dos exames, os pacientes foram orientados a realizar ajustes na dose de levotiroxina (Puran T4®) objetivando a obtenção de um TSH sérico dentro da meta determinada para o grupo ao qual o paciente foi alocado: 0,4 – 2,0 mUI/L (Grupo 1) ou 2,0 – 4,0 mUI/L (Grupo 2). Para o grupo 1, os ajustes na dose de levotiroxina obedeceram ao seguinte critério laboratorial: TSH sérico <0,19 mUI/L, redução de 25 mcg na dose diária de levotiroxina; TSH sérico 0,2 – 0,39 mUI/L, redução de 12,5 mcg na dose diária de levotiroxina; TSH sérico 2,1 – 4,0 mUI/L, aumento de 12,5 mcg na dose diária de levotiroxina; TSH sérico 4,1 – 6,0 mUI/L, aumento de 25 mcg na dose diária de levotiroxina; TSH sérico >6,0 mUI/L, aumento de 50 mcg na dose diária de levotiroxina. Para o grupo 2, os ajustes na dose de levotiroxina obedeceram ao seguinte critério laboratorial: TSH sérico <0,19 mUI/L, redução de 50 mcg na dose diária de levotiroxina; TSH sérico 0,2 – 0,39 mUI/L, redução de 25 mcg na dose diária de levotiroxina; TSH sérico 0,4 – 1,9 mUI/L, redução de 12,5 mcg na dose diária de levotiroxina; TSH sérico 4,1 – 6,0 mUI/L, aumento de 12,5 mcg na dose diária de levotiroxina; TSH sérico 6,1 – 7,9 mUI/L, aumento de 25 mcg na dose diária de levotiroxina; TSH sérico >8,0 mUI/L, aumento de 50 mcg na dose diária de levotiroxina.

#### 4.3.3 Inclusão no protocolo de 12 meses de seguimento

Os pacientes foram efetivamente incluídos no protocolo de 12 meses de seguimento (apêndice 2) quando obtiveram 2 valores de TSH sérico consecutivos estáveis dentro da meta determinada. No momento da inclusão no protocolo de 12 meses de seguimento os pacientes foram submetidos à:

- anamnese clínica, questionados quanto à presença de doenças associadas, uso de medicações concomitantes novas, aderência ao tratamento e possíveis efeitos adversos da medicação;
- exame clínico completo com avaliação do peso corporal e cálculo do IMC;
- coleta de uma amostra de sangue, pela manhã, em jejum, para a dosagem bioquímica de: TSH, T3, T4L, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicerídeos e CPK.

#### 4.3.4 Avaliação clínico-laboratorial após 3 meses de terapia com levotiroxina

Os pacientes foram submetidos à:

- anamnese clínica, questionados quanto à presença de doenças associadas, uso de medicações concomitantes novas, aderência ao tratamento e possíveis efeitos adversos da medicação;
- exame clínico completo com avaliação do peso corporal e cálculo do IMC;
- coleta de uma amostra de sangue, pela manhã, em jejum, para a dosagem bioquímica de: TSH, T3, T4L, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicerídeos e CPK;
- ajustes da dose de levotiroxina conforme necessidade para manutenção da meta de TSH sérico.

#### 4.3.5 Avaliação clínico-laboratorial após 6 meses de terapia com levotiroxina

Os pacientes foram submetidos à:

- anamnese clínica, questionados quanto à presença de doenças associadas, uso de medicações concomitantes novas, aderência ao tratamento e possíveis efeitos adversos da medicação;
- exame clínico completo com avaliação do peso corporal e cálculo do IMC;
- coleta de uma amostra de sangue, pela manhã, em jejum, para a dosagem bioquímica de: TSH, T3, T4L, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicerídios, e CPK;
- realização de exame de DXA com determinação da densidade mineral óssea e da composição corporal total e percentual (massa gorda e massa magra);
- realização de exame de calorimetria indireta, pela manhã, em jejum;
- ajustes da dose de levotiroxina conforme necessidade para manutenção da meta de TSH sérico.

#### 4.3.6 Avaliação clínico-laboratorial após 9 meses de terapia com levotiroxina

Os pacientes foram submetidos à:

- anamnese clínica, questionados quanto à presença de doenças associadas, uso de medicações concomitantes novas, aderência ao tratamento e possíveis efeitos adversos da medicação;
- exame clínico completo com avaliação do peso corporal e cálculo do IMC;
- coleta de uma amostra de sangue, pela manhã, em jejum, para a dosagem bioquímica de: TSH, T3, T4L, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicerídios e CPK;

- ajustes da dose de levotiroxina conforme necessidade para manutenção da meta de TSH sérico.

#### 4.3.7 Avaliação clínico-laboratorial após 12 meses de terapia com levotiroxina

Os pacientes foram submetidos à:

- anamnese clínica, questionados quanto à presença de doenças associadas, uso de medicações concomitantes novas, aderência ao tratamento e possíveis efeitos adversos da medicação;
- exame clínico completo com avaliação do peso corporal e IMC;
- coleta de uma amostra de sangue, pela manhã, em jejum, para a dosagem bioquímica de: TSH, T3, T4L, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicerídeos e CPK;
- realização de exame de DXA com determinação da densidade mineral óssea e da composição corporal total e percentual (massa gorda e massa magra);
- realização de exame de calorimetria indireta, pela manhã, em jejum.

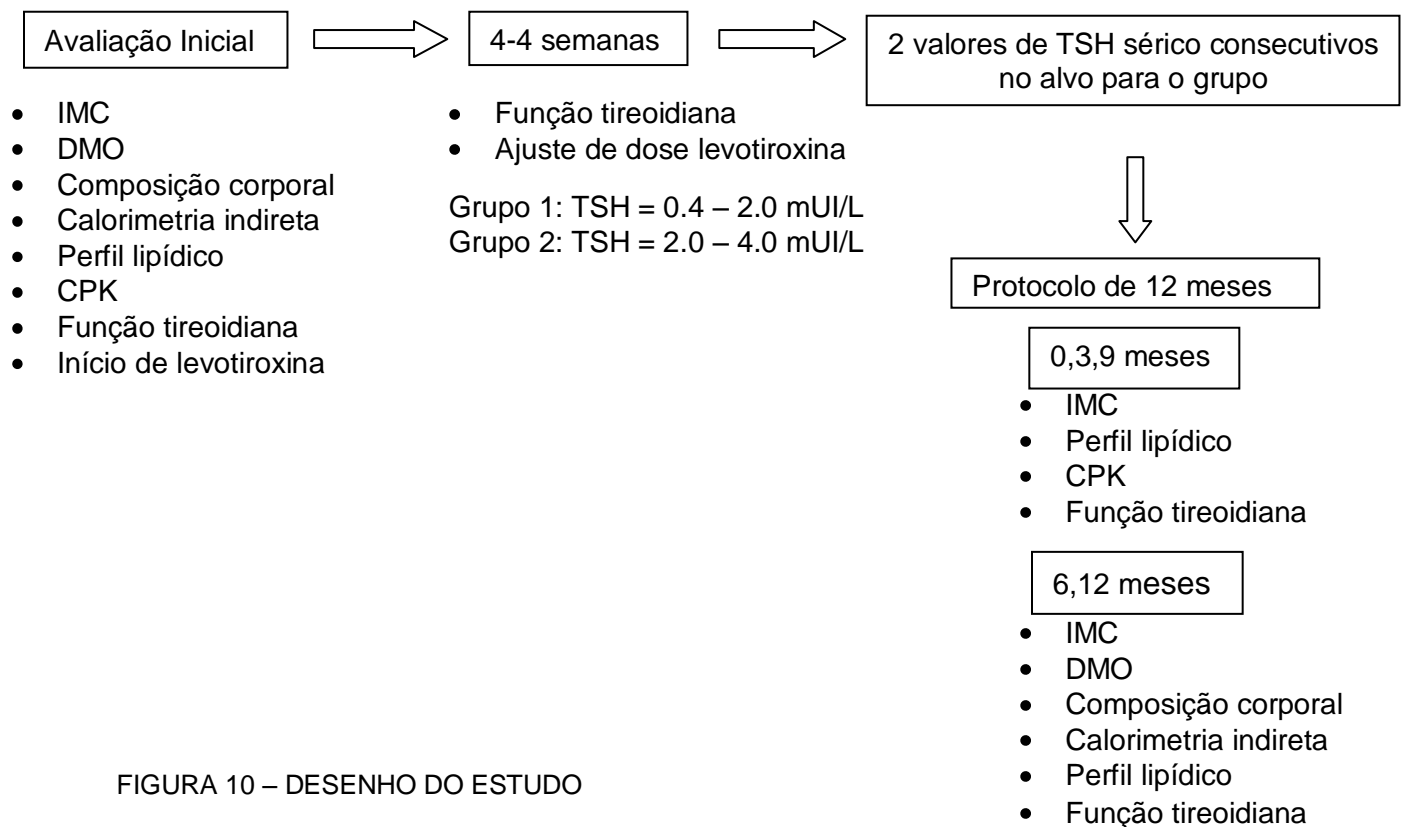


FIGURA 10 – DESENHO DO ESTUDO



#### 4.3.8 Acompanhamento e critérios de exclusão/ resgate durante o estudo

Todas as visitas clínicas foram realizadas pelo mesmo examinador. Todos os exames foram realizados em um mesmo aparelho, por um mesmo técnico, durante todo período do estudo.

Após a efetiva inclusão no protocolo de 12 meses de seguimento com TSH estável, os ajustes de dose da levotiroxina mantiveram a sua realização conforme descrição prévia, porém, observando os critérios de exclusão e de resgate, descritos a seguir.

Determinou-se a exclusão imediata de pacientes cujo TSH sérico se encontrou, em qualquer momento da avaliação, em um valor superior a 2 vezes o limite superior da meta estabelecida para o grupo, ou seja, TSH sérico maior que 4,0 mUI/L para o grupo 1 e TSH sérico maior que 6,0 mUI/L para o grupo 2. Determinou-se a exclusão imediata de pacientes cujo TSH sérico se encontrou, em qualquer momento da avaliação, em um valor inferior a 0,19 mUI/L para ambos os grupos. Para os pacientes do grupo 1 que apresentassem uma dosagem do TSH sérico entre 2,1 e 3,9 mUI/L em qualquer momento da avaliação, estabeleceu-se um período de resgate (inferior a 90 dias) dentro do qual o paciente deveria retornar à meta de TSH sérico estabelecida para o grupo. Para os pacientes do grupo 1 que apresentassem uma dosagem do TSH sérico entre 0,2 e 0,39 mUI/L em qualquer momento da avaliação, estabeleceu-se um período de resgate (inferior a 90 dias) dentro do qual o paciente deveria retornar à meta de TSH sérico estabelecida para o grupo. Para os pacientes do grupo 2 que apresentassem uma dosagem do TSH sérico entre 4,1 e 5,9 mUI/L em qualquer momento da avaliação, estabeleceu-se um período de resgate (inferior a 90 dias) dentro do qual o paciente deveria retornar à meta de TSH sérico estabelecida para o grupo. Para os pacientes do grupo 2 que apresentassem uma dosagem do TSH sérico entre 0,2 e 1,9 mUI/L em qualquer momento da avaliação, estabeleceu-se um período de resgate (inferior a 90 dias) dentro do qual o paciente deveria retornar à meta de TSH sérico estabelecida para o grupo. Foram excluídos os pacientes que não

retornasse à meta de TSH sérico estabelecida para o grupo durante o período de resgate.

Neste estudo, não foi realizada uma avaliação criteriosa da ingestão calórica e do grau do gasto energético exercido pelos pacientes, porém eles foram orientados a manter seu padrão alimentar e suas atividades físicas habituais durante todo o período do estudo. Determinou-se como critério de exclusão, pacientes que se submetessem a uma dieta de restrição calórica ou a uma mudança significativa no grau de atividade física habitual em qualquer momento da avaliação.

#### 4.3.9 Especificações técnicas

Os valores de referência utilizados para análise dos exames laboratoriais que foram realizados são: triglicerídios: ideal – abaixo de 150 mg/dl, limítrofe – 150 a 200 mg/dl, alto – 201 a 499 mg/dl, muito alto – acima de 500 mg/dl (metodologia enzimática-colorimétrica, Gold Analisa Diagnóstica LTDA, Belo Horizonte, Brasil); colesterol HDL: baixo – abaixo de 40 mg/dl, alto – acima de 60 mg/dl (metodologia enzimática-colorimétrica, Gold Analisa Diagnóstica LTDA, Belo Horizonte, Brasil); colesterol LDL: ótimo – abaixo de 100 mg/dl; desejável – 100 a 129 mg/dl; limítrofe – 130 a 159 mg/dl; alto – acima de 160 mg/dl (metodologia enzimática-colorimétrica, Gold Analisa Diagnóstica LTDA, Belo Horizonte, Brasil); colesterol total: ótimo – abaixo de 200 mg/dl; limítrofe – 200 a 239 mg/dl; alto – acima de 240 mg/dl (metodologia enzimática-colorimétrica, Gold Analisa Diagnóstica LTDA, Belo Horizonte, Brasil); TSH: 0,4 – 4,0 mUI/L (dosagem por imunoensaio quimioluminescente de terceira geração e sensibilidade funcional de 0,01 mUI/L realizada com Kit DPC®, Los Angeles, Estados Unidos e aparelho IMMULITE® 2000, Deerfield, Estados Unidos); T4L: 0,8 – 1,9 ng/dl (dosagem por imunoensaio quimioluminescente realizada com Kit DPC®, Los Angeles, Estados Unidos e aparelho IMMULITE® 2000, Deerfield, Estados Unidos); T3: 70 – 170 ng/dl (dosagem por imunoensaio quimioluminescente realizada com Kit DPC®, Los Angeles, Estados Unidos e aparelho IMMULITE® 2000, Deerfield, Estados Unidos);

CPK: 38 – 174 U/L para homens e 26 – 140 U/L para mulheres ( kit CK-NAC® por metodologia cinética – UV 37°C, Gold Analisa Diagnóstica LTDA, Belo Horizonte, Brasil).

A densidade mineral óssea foi determinada através de DXA em um aparelho de densitometria LUNAR® (GE Medical Systems, Menomonee Falls, Estados Unidos). O valor da DMO da coluna lombar foi obtido pela média das densidades minerais ósseas obtidas nas vértebras L1, L2, L3 e L4. No fêmur proximal foram analisados duas regiões distintas, o colo de fêmur e o fêmur total. No antebraço foram avaliados: a região ultradistal, com predomínio de osso trabecular; a região do rádio 33% composta principalmente de osso cortical e o valor de antebraço total. Os resultados da DMO foram expressos em valores absolutos ( $\text{g/cm}^2$ ), em número de desvios-padrão da média de adultos jovens (T-escore) e em número de desvios-padrão da média da população do mesmo sexo e raça do indivíduo (Z-escore). Foram aplicados os critérios da ISCD (*International Society for Clinical Densitometry*, 2007) e da SBDens (Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica, 2008) para o diagnóstico de baixa massa óssea. Mulheres na pré-menopausa e homens com idade inferior a 50 anos foram avaliados através do Z-escore, classificando-se como “abaixo da faixa esperada para a idade”, a presença de um Z-escore abaixo de -2,0 DP. Mulheres menopausadas e homens com idade superior a 50 anos foram avaliados através do T-escore, classificando-se como osteopenia um T-escore entre -1,01 e -2,49 DP, e como osteoporose um T-escore igual ou inferior a -2,5 DP.

A composição corporal total foi determinada através de DXA em um aparelho de densitometria LUNAR® (GE Medical Systems, Menomonee Falls, Estados Unidos). Os resultados da composição corporal foram determinados em % de gordura tecidual; massa tecidual (em gramas), massa gorda (em gramas) e massa magra (em gramas). Estas análises foram realizadas para os diversos segmentos corporais (braços, tronco, pernas, esquerda total, direita total) de forma isolada e total.

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através do programa Statistica versão 6.0.

A avaliação da hipótese de normalidade das variáveis foi realizada através do teste de Shapiro-Wilks. Comparações entre os momentos de avaliação, quando da não rejeição da hipótese de normalidade, foram realizadas através da análise de variância com medidas repetidas, usando-se o teste LSD para comparações dos momentos dois a dois. Quando da rejeição da hipótese de normalidade, os momentos foram comparados pelo teste não-paramétrico de Friedman.

Comparações dos grupos em cada momento de avaliação foram realizadas considerando-se o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, respectivamente, quando da não rejeição da hipótese de normalidade e quando da rejeição da hipótese de normalidade.

A avaliação do grau de associação entre os níveis de TSH e as demais variáveis foi feita estimando-se o coeficiente de correlação de Spearman. Comparações que envolveram variáveis dicotômicas foram feitas usando-se o teste exato de Fisher.

Valores de  $p < 0,05$  indicam significância estatística.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS BASAIS

As características basais clínico e laboratoriais dos 2 grupos de pacientes foram semelhantes, sem ter sido demonstrado nenhuma diferença estatisticamente significativa. Estes dados estão apresentados na tabela 1.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS BASAIS

Variável	Grupo	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
Idade	G1	20	45,95	45,5	28	72	10,78	0,110*
	G2	22	40,23	40	23	65	11,79	
Peso	G1	20	69,67	65,25	49	98,5	12,79	0,447*
	G2	22	72,66	70,6	52,8	98,5	12,45	
IMC	G1	20	27,07	26,6	18	35	5,05	0,119*
	G2	22	29,31	29,1	22,8	35	4,05	
TSH basal	G1	20	58,90	50,65	16,5	237	47,67	0,288**
	G2	22	44,69	40	14,3	75	26,00	
T4L basal	G1	20	0,65	0,645	0,3	0,93	0,21	0,746*
	G2	22	0,68	0,645	0,3	1,23	0,32	
T3 basal	G1	20	89,62	81,25	40	162	35,25	0,850*
	G2	22	87,40	83	40	164	39,07	
CT	G1	20	222,80	207	127	401	68,12	0,52*
	G2	22	210,13	208	123	393	58,48	
HDL	G1	20	52,60	52	30	78	11,58	0,81*
	G2	22	51,50	49	26	98	17,16	
LDL	G1	20	144,78	127	81	289	52,37	0,35*
	G2	22	130,50	124	74	271	45,52	
Triglicerídios	G1	20	142,2	101	32	344	111,04	0,81*
	G2	22	140	106	40	380	96,37	
CPK	G1	20	274,57	154	49	1279	303,71	0,37*
	G2	22	711,54	175	73	6440	1460,66	
GEB	G1	20	1232,00	1225	960	1750	197,21	0,53
	G2	22	1340,00	1380	1060	1530	155,44	

FONTE: O autor (2009)

NOTA: (\*) Teste t de Student para amostras independentes,  $p < 0,05$ ; (\*\*) Teste não paramétrico de Mann-Whitney,  $p < 0,05$ ;

LEGENDA: (G1) Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; (G2) Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L; Idade (anos); Peso (kg); Estatura (metros); IMC (peso/estatura<sup>2</sup>); TSH (mUI/L); T4L (ng/dl); T3 (ng/dl); CT: colesterol total (mg/dl); HDL colesterol (mg/dl); LDL colesterol (mg/dl); triglicerídios (mg/dl); CPK: creatinofosfoquinase (U/L); GEB: gasto energético basal (kcal).

Ambos os grupos de pacientes apresentavam 2 pacientes do sexo masculino (grupo 1=10% e grupo 2=9,09%), sendo o restante do sexo feminino.

Quanto à etiologia do hipotireoidismo primário, a mais prevalente foi a tireoidite de Hashimoto (grupo 1=80% e grupo 2=72,7%), seguido consecutivamente por hipotireoidismo pós-radioiodo (grupo 1=15% e grupo 2=22,7%) e hipotireoidismo pós-cirurgia de tireoidectomia total ou parcial (grupo 1=5% e grupo 2=4,5%).

A avaliação inicial do grupo total (n=42) demonstrou que 30% e 26% dos indivíduos apresentavam valores de colesterol total alto e limítrofe, respectivamente. Quanto à avaliação dos triglicerídios séricos, 21,4% e 9,5% dos indivíduos possuíam, respectivamente, valores altos e limítrofes. Demonstrou-se que 26% e 11,9% dos indivíduos, apresentavam valores de colesterol LDL alto e limítrofe, respectivamente.

O gasto energético basal, calculado dos dados obtidos a partir do exame de calorimetria indireta realizado no momento do diagnóstico do hipotireoidismo primário, foi semelhante entre os grupos (grupo 1=1.232 ± 197,21 kcal; grupo 2=1.340 ± 155,44 kcal; p=0,53).

Na avaliação basal da composição corporal não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas diversas variáveis avaliadas. Estes dados são apresentados na tabela 2.

TABELA 2 – AVALIAÇÃO BASAL DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

Variável	Grupo	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
Tecido total (% de gordura)	G1	20	36,38	36,1	19	51,3	7,99	0,20*
	G2	22	38,50	38,75	12,3	50,3	8,56	
Região total (% de gordura)	G1	20	35,04	34,8	18,3	49,7	7,8	0,20*
	G2	22	37,2	37,4	11,9	49,1	8,34	
Tecido total (g)	G1	20	66612,5	62835	45900	95735	12713,8	0,42*
	G2	22	69736	67319	49274	95710	12413	
Massa gorda total (g)	G1	20	24742,7	23816,5	9573	44150	8791,8	0,40*
	G2	22	26965,4	26212,5	7956	42077	8214,5	
Massa magra total (g)	G1	20	41869,9	40644,5	32350	67332	7358,6	0,62*
	G2	22	42770,6	42117	29958	64109	9062,5	
BMC (g)	G1	20	2534,2	2494,5	1953	3487	398,7	0,36*
	G2	22	2415,6	2375	1781	3475	438	

FONTE: O autor (2009)

NOTA: (\*) Teste t de Student para amostras independentes,  $p < 0,05$ .

LEGENDA: (G1) Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; (G2) Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L; BMC: conteúdo mineral ósseo.

Na avaliação basal da densitometria óssea não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos diversos segmentos avaliados. De acordo com os critérios da ISCD (*International Society for Clinical Densitometry*, 2007) e da SBDens (Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica, 2008), 45% de pacientes (n=9) no grupo 1 e 23% de pacientes (n=5) no grupo 2 foram classificados como portadores de osteopenia ou massa óssea abaixo da faixa esperada para a idade. Nenhum paciente foi classificado como portador de osteoporose. Estes dados são apresentados na tabela 3.

TABELA 3 – AVALIAÇÃO BASAL DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

Variável	Grupo	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
DMO L1-L4	G1	20	1,14	1,17	0,83	1,41	0,16	0,84*
	G2	22	1,13	1,14	0,87	1,53	0,15	
DMO fêmur total	G1	20	1,03	1,04	0,74	1,32	0,16	0,93*
	G2	22	1,04	1,05	0,72	1,39	0,15	
DMO colo de fêmur	G1	20	1,01	1,02	0,75	1,25	0,15	0,75*
	G2	22	1,03	1,03	0,77	1,37	0,15	
T-escore L1-L4	G1	20	-0,34	-0,2	-2,4	1,6	1,29	0,68*
	G2	22	-0,41	-0,4	-2,4	2,9	1,28	
Z-escore L1-L4	G1	20	-0,15	-0,25	-2,3	2,3	1,26	0,37*
	G2	22	-0,41	-0,5	-2,4	2,7	1,14	
T-escore fêmur total	G1	20	1,13	0,15	-2,2	2,6	1,29	0,79*
	G2	22	0,2	0,3	-2,4	3,2	1,22	
Z-escore fêmur total	G1	20	0,44	0,5	-1,2	2,5	1,02	0,60*
	G2	22	0,29	0,35	-1,2	3,1	1,11	
T-escore colo de fêmur	G1	20	-0,21	-0,25	-2,4	1,8	1,30	0,79*
	G2	22	-0,10	-0,05	-2,3	2,7	1,23	
Z-escore colo de fêmur	G1	20	0,44	0,3	-1,1	2,0	0,91	0,57*
	G2	22	0,26	0,3	-1,6	3,2	1,13	

FONTE: O autor (2009).

NOTA: (\*) Teste t de Student para amostras independentes.

LEGENDA: (G1) Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; (G2) Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0mUI/L; DMO L1-L4: densidade mineral óssea em coluna lombar ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ); DMO fêmur total: densidade mineral óssea em fêmur total ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ); DMO em colo de fêmur: densidade mineral óssea em colo de fêmur ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ); T-escore (desvio-padrão em relação ao adulto jovem); Z-escore (desvio-padrão em relação a pessoas da mesma faixa etária).

A análise inicial do grupo total (n=42) dos pacientes portadores de hipotireoidismo primário demonstrou uma associação inversa entre os níveis de TSH basal e os níveis de T4L basal e T3 basal, além de uma associação direta entre os níveis de TSH basal e os níveis de CPK basal. Para as demais variáveis clínico-laboratoriais avaliadas na visita inicial, não foi demonstrada associação com os valores de TSH basal, conforme demonstrado na tabela 4.



**TABELA 4 – CORRELAÇÃO ENTRE TSH BASAL E OUTRAS VARIÁVEIS LABORATORIAIS BASAIS**

Variáveis	N	Coeficiente de Correlação de Spearman	Valor de p
TSH basal x T4L basal	42	-0,63	<0,001*
TSH basal x T3 basal	42	-0,51	0,001*
TSH basal x Colesterol total basal	42	0,12	0,449
TSH basal x Colesterol HDL basal	42	0,04	0,819
TSH basal x Triglicerídios basal	42	0,11	0,489
TSH basal x Colesterol LDL basal	42	0,02	0,878
TSH basal x CPK basal	42	0,44	0,004*
TSH basal x IMC basal	42	0,001	0,976

FONTE: O autor (2009).

NOTA: (\*)  $p < 0,05$ .

Após o início da terapia com levotiroxina, os pacientes foram acompanhados mensalmente até a obtenção de 2 valores de TSH sérico consecutivos dentro do alvo determinado para cada grupo. O tempo médio de seguimento até a obtenção do TSH alvo e a efetiva inclusão no protocolo de 12 meses de seguimento foi de 4,25 meses no grupo total, sendo de 4,3 meses no grupo 1 e 4,1 meses no grupo 2.

Todos os 42 pacientes foram efetivamente incluídos no protocolo de avaliação de 12 meses. No grupo 1, um paciente foi excluído após três meses de acompanhamento por perda de seguimento. Os demais 19 pacientes completaram o estudo. No grupo 2, três pacientes foram excluídos após três meses de acompanhamento por perda de seguimento e três pacientes foram excluídos por má-aderência ao tratamento e perda do controle dos níveis de TSH sérico. Todos os 3 pacientes apresentaram níveis de TSH sérico  $> 6,0$  mUI/L, sendo dois após seis meses de seguimento e um após nove meses de seguimento. Neste grupo 16 pacientes completaram o estudo.

No grupo 1, 6 pacientes apresentaram valores de TSH sérico inferior a 0,4 mUI/L em algum momento da avaliação, variando de 0,3 – 0,38 mUI/L. Estes pacientes foram submetidos a um ajuste de dose da levotiroxina e restabeleceram a meta do TSH sérico em até 90 dias, sendo, portanto, considerados resgatados e mantidos no estudo. Neste mesmo grupo, 2 pacientes apresentaram valores de TSH sérico superior a 2,0 em algum momento de avaliação, variando de 2,09 – 2,1 mUI/L. Da mesma forma, foi realizado um ajuste na dose de levotiroxina e os pacientes foram resgatados e mantidos no estudo.

No grupo 2, 11 pacientes apresentaram valores de TSH sérico superior a 4,0 mUI/L em algum momento da avaliação, variando de 4,1 – 5,1 mUI/L. Estes pacientes foram submetidos a um ajuste de dose da levotiroxina e restabeleceram a meta do TSH sérico em até 90 dias, sendo, portanto, considerados resgatados e mantidos no estudo. Neste mesmo grupo, nenhum paciente apresentou valores de TSH sérico inferior a 2,0 mUI/L durante qualquer momento da avaliação.

## 5.2 AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO NO GRUPO TOTAL

Todas as variáveis analisadas durante o período de 12 meses de seguimento do estudo foram avaliadas no grupo total (grupo 1 + grupo 2) com o objetivo de avaliar os efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre cada variável.

Na análise das variáveis que compõe o perfil lipídico, demonstrou-se que o tratamento do hipotireoidismo primário associou-se a uma redução estatisticamente significativa do colesterol total ( $p=0,01$ ), do LDL colesterol ( $p=0,004$ ) e dos triglicerídeos ( $p<0,001$ ) após 12 meses de observação em relação ao tempo de diagnóstico.

Constatou-se também uma redução estatisticamente significativa dos valores séricos de CPK após os 12 meses de tratamento ( $p=0,001$ ) em relação ao tempo de diagnóstico.

A elevação no gasto energético basal foi detectada apenas quando realizada a análise do gasto energético basal em relação à massa magra corporal total ( $p=0,001$ ).

Quanto ao estudo da densidade mineral óssea e da composição corporal, detectou-se um discreto aumento no percentual de gordura corporal ( $p=0,02$ ). A massa magra corporal total sofreu uma redução estatisticamente significativa após 6 meses ( $p=0,001$ ), porém, esta queda não se manteve até os 12 meses de avaliação do estudo ( $p=0,09$ ). As demais variáveis da composição corporal e da densidade mineral óssea não se associaram a variações estatisticamente significativas após os 12 meses de tratamento em relação ao tempo de diagnóstico.

Através do cálculo do coeficiente de correlação de Spearman, não foi demonstrada a presença de uma correlação entre os níveis séricos de TSH e o IMC no início ( $p=0,97$ ) e no final do estudo ( $p=0,13$ ).

A tabela 5 demonstra os dados descritivos dos efeitos do tratamento do hipotireoidismo primário sobre cada variável analisada, determinando a variação percentual entre o final (12 m) e o início (basal) do estudo.

**TABELA 5 – EFEITOS DO TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO**

Variável	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
TSH (mUI/L)	Basal	42	51,46	47,65	14,3	237	38,09	<0,001*
	12m	35	2,09	2,0	0,4	4,4	1,32	
	Var %	35	-93,31	-95,2	-99,47	-71,33	6,80	
T4L (ng/dl)	Basal	42	0,67	0,65	0,3	1,23	0,27	<0,001**
	12m	35	1,48	1,49	0,9	1,9	0,30	
	Var %	35	179,57	160,25	-1,1	468,57	135,01	
T3 Total (ng/dl)	Basal	42	88,48	82,5	40	164	36,81	<0,001**
	12m	35	118,16	114	72	236	35,29	
	Var %	35	62,70	50,61	-30,37	380	80,27	
CT (mg/dl)	Basal	42	216,17	208	123	401	62,80	0,012**
	12m	35	197,44	198	121	241	40,49	
	Var %	35	-6,62	-2,52	-48,09	35,86	17,90	
HDL (mg/dl)	Basal	42	52,02	50	26	98	14,61	0,396**
	12m	35	53,88	54,5	33	73	10,30	
	Var %	35	6,44	5,63	-35,21	60,53	19,65	
Triglicerídios (mg/dl)	Basal	42	141,05	106	32	444	102,34	<0,001*
	12m	35	124,36	106	35	335	86,06	
	Var %	35	0,09	-7,58	-76,88	88,24	42,07	
LDL (mg/dl)	Basal	42	137,12	126	74	289	48,73	0,004**
	12m	35	119,55	114	69	160	28,65	
	Var %	35	-10,46	-12,53	-63,47	54,05	25,27	
CPK (U/L)	Basal	42	509,05	160	49	6440	1100,13	0,001*
	12m	35	139,34	128	45	462	84,50	
	Var %	35	-29,20	-33,82	-97,5	72,5	44,78	
GEB (kcal)	Basal	42	1250,95	1230	960	1750	186,88	0,462**
	12m	35	1307,42	1310	910	1810	212,01	
	Var %	35	5,58	4,07	-16,51	36,54	13,08	
GEB/Massa magra (kcal/kg)	Basal	42	30,04	29,89	22	39,34	4,37	0,001**
	12m	35	31,40	32,12	24,24	37,17	3,21	
	Var %	35	7,79	6,45	-21,3	37,80	14,92	
Peso (kg)	Basal	42	71,24	68,75	49	98,5	12,55	0,313**
	12m	35	72,27	70	49	101	13,40	
	Var %	35	0,94	0,76	-9,86	11,27	4,88	

**continua**

								conclusão
Variável	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	Valor de p
IMC (peso/estatura <sup>2</sup> )	Basal	42	28,25	28,05	18	35	4,64	0,556**
	12m	35	28,54	28,4	19,7	36,5	5,20	
	Var %	35	0,71	0,67	-16,67	11,23	5,93	
DMO L1-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	Basal	42	1,14	1,14	0,83	1,53	0,15	0,101**
	12m	35	1,16	1,16	0,83	1,51	0,18	
	Var %	35	0,01	0,02	-0,09	0,11	0,05	
DMO fêmur total (g/cm <sup>2</sup> )	Basal	42	1,03	1,04	0,72	1,39	0,15	0,114**
	12m	35	1,05	1,07	0,71	1,39	0,16	
	Var %	35	0,01	0,00	-0,05	0,06	0,03	
DMO colo de fêmur (g/cm <sup>2</sup> )	Basal	42	1,02	1,02	0,75	1,37	0,15	0,339**
	12m	35	1,02	1,03	0,71	1,35	0,15	
	Var %	35	-0,01	0,00	-0,09	0,07	0,04	
Massa magra total (g)	Basal	42	42341,74	40732,50	29958,00	67332,00	8207,76	0,092*
	12m	35	42008,82	39800,50	30649,00	66667,00	7363,34	
	Var %	35	-1,51	-2,01	-15,82	10,84	5,37	
Massa gorda total (g)	Basal	42	25907,02	25247,00	7956,00	44150,00	8464,33	0,279**
	12m	35	26279,06	24674,00	7431,00	48528,00	9257,16	
	Var %	35	2,86	1,33	-22,73	32,51	10,76	
% gordura corporal (%)	Basal	42	36,17	36,50	11,90	49,70	8,06	0,022*
	12m	35	36,43	37,00	11,30	54,50	8,10	
	Var %	35	2,81	2,30	-15,45	27,87	7,74	

FONTE: O autor (2009)

NOTA: (\*)Teste não paramétrico de Wilcoxon,  $p < 0,05$ ; (\*\*)Teste t de Student para amostras pareadas,  $p < 0,05$

LEGENDA: CT: colesterol total; HDL: HDL colesterol; LDL: LDL colesterol; GEB: gasto energético basal; IMC: índice de massa corporal; DMO: densidade mineral óssea; kcal: quilocalorias; Var %: percentual de variação entre o final (12m) e o início (basal) do estudo; peso em quilogramas; estatura em metros.

### 5.3 TSH

A tabela 6 demonstra os dados descritivos dos valores de TSH sérico durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2. A visualização gráfica destes dados é apresentada na figura 11.

TABELA 6 – TSH SÉRICO

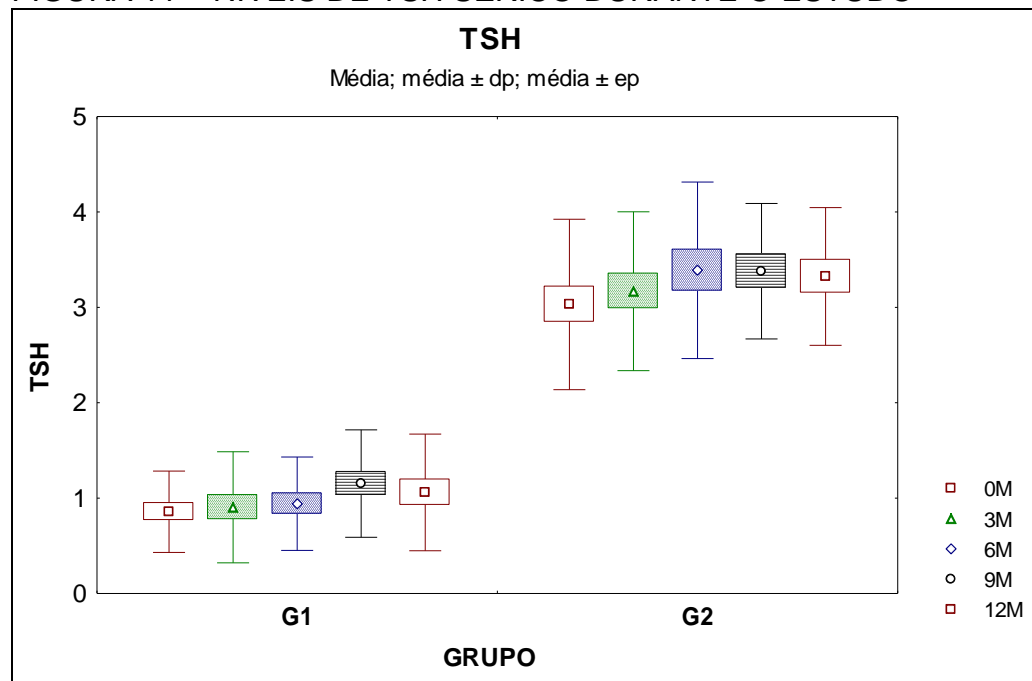
Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	58,90	50,65	16,5	237	47,67
	0 m	20	0,86	0,865	0,4	1,8	0,43
	3 m	19	0,90	0,8	0,3	2	0,58
	6 m	19	0,94	0,9	0,4	2	0,49
	9 m	19	1,15	1,18	0,3	2,1	0,56
	12 m	19	1,06	1,01	0,4	2,1	0,61
Grupo 2	Basal	22	44,69	40	14,3	75	26,00
	0 m	22	3,03	2,785	2	4,1	0,89
	3 m	19	3,17	2,7	2,24	4,6	0,83
	6 m	17	3,39	3,5	2,2	4,9	0,93
	9 m	16	3,38	3,5	2,3	4,8	0,71
	12 m	16	3,32	3,21	2,03	4,4	0,72

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em mUI/L.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

FIGURA 11 – NÍVEIS DE TSH SÉRICO DURANTE O ESTUDO



FONTE: O autor (2009).

NOTA: níveis de TSH sérico após a inclusão no protocolo de 12 meses nos dois grupos de pacientes.

LEGENDA: (G1) Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; (G2) Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L; dp: desvio-padrão; ep: erro-padrão.

## 5.4 T4 LIVRE

A tabela 7 demonstra os dados descritivos dos valores de T4L sérico durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2. A visualização gráfica destes dados é apresentada na figura 12.

**TABELA 7 – T4L SÉRICO**

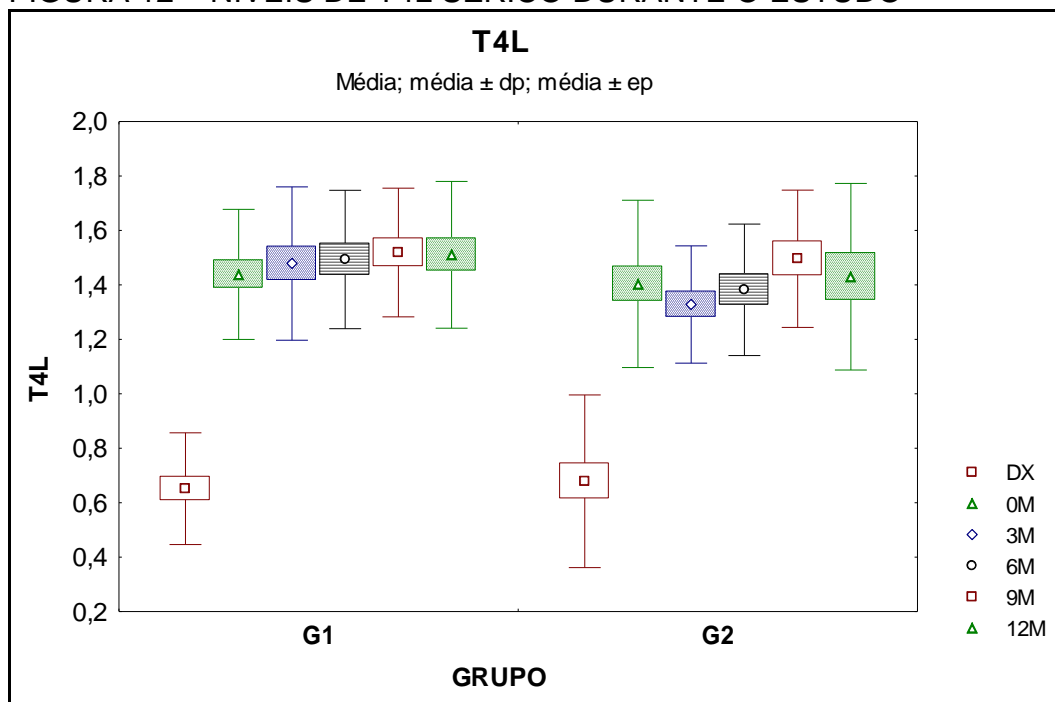
Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	0,65	0,65	0,3	0,93	0,21
	0m	20	1,44	1,43	1,08	1,8	0,24
	3m	19	1,48	1,43	1,03	1,9	0,28
	6m	19	1,49	1,51	1,01	1,9	0,25
	9m	19	1,52	1,44	1,06	1,9	0,24
	12m	19	1,51	1,52	0,9	1,8	0,27
Grupo 2	Basal	22	0,68	0,65	0,3	1,23	0,32
	0m	22	1,40	1,35	0,84	1,9	0,31
	3m	19	1,33	1,33	1,01	1,9	0,22
	6m	17	1,38	1,47	0,98	1,8	0,24
	9m	16	1,50	1,47	1,1	1,8	0,25
	12m	16	1,43	1,46	0,9	1,8	0,34

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em ng/dl.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

FIGURA 12 – NÍVEIS DE T4L SÉRICO DURANTE O ESTUDO



FONTE: O autor (2009).

LEGENDA: (G1) Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; (G2) Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L; dp: desvio-padrão; ep: erro-padrão; DX: avaliação basal.

Cada grupo de pacientes foi estudado de forma isolada, comparando os valores de T4L sérico entre cada momento de avaliação do estudo (basal, 0m, 3m, 6m, 9m e 12m). Nos 2 grupos, demonstrou-se uma elevação estatisticamente significativa nos níveis médios de T4L sérico comparando os valores basais com o momento de inclusão no protocolo de 12 meses de seguimento do estudo (0m) (grupo 1:  $0,65 \pm 0,21$  ng/dl *versus*  $1,44 \pm 0,24$  ng/dl;  $p < 0,001$  e grupo 2:  $0,68 \pm 0,32$  ng/dl *versus*  $1,40 \pm 0,31$  ng/dl;  $p < 0,001$ ).

Em ambos os grupos, os níveis médios de T4L mantiveram-se em valores estatisticamente maiores durante todos os 5 momentos de avaliação no protocolo de 12 meses do estudo (0m, 3m, 6m, 9m, 12m) do que os níveis médios de T4L basal.

Após a inclusão no protocolo de 12 meses, não foi demonstrada nenhuma diferença estatisticamente significativa comparando os momentos 2 a 2 em cada um dos grupos, entre os valores absolutos médios de T4L de 0m, 3m, 6m, 9m e 12m.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos médios de T4L em cada um dos 5 momentos (0m,

3m, 6m, 9m, 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Nesta análise não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos médios de T4L entre os 2 grupos de pacientes, em cada momento de avaliação do protocolo.

## 5.5 T3 TOTAL

A tabela 8 demonstra os dados descritivos dos valores de T3 total sérico durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2. A visualização gráfica destes dados é apresentada na figura 13.

**TABELA 8 – T3 TOTAL SÉRICO**

Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	89,62	81,25	40	162	35,25
	0m	20	116,63	114	72	162	23,49
	3m	19	109,48	104	81,2	154	20,98
	6m	19	121,56	118,5	80	186	27,50
	9m	19	114,65	113	79	144	18,02
	12m	19	113,77	115	81,6	191	23,79
Grupo 2	Basal	22	87,40	83	40	164	39,07
	0m	22	122,47	108	53,5	200	36,89
	3m	19	118,32	108	70	208	37,36
	6m	17	127,76	121	88	185	31,48
	9m	16	127,48	126,5	79,3	230	39,23
	12m	16	123,38	105,5	72	236	45,72

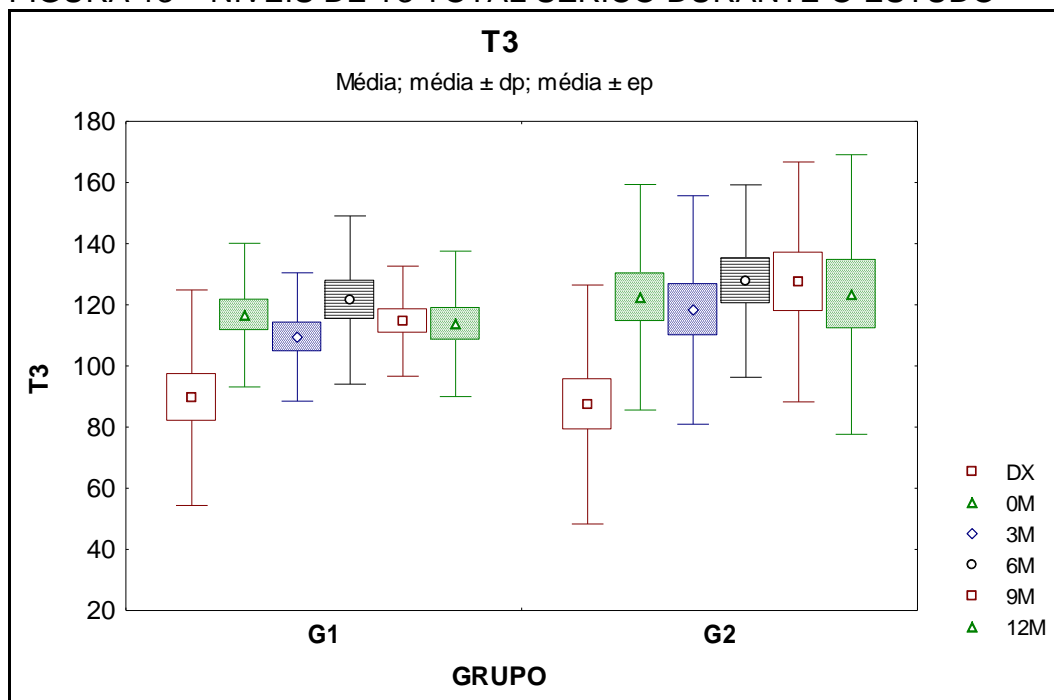
FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em ng/dl.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.



FIGURA 13 – NÍVEIS DE T3 TOTAL SÉRICO DURANTE O ESTUDO



FONTE: O autor (2009).

LEGENDA: (G1) Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; (G2) Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L; dp: desvio-padrão; ep: erro-padrão; DX: avaliação basal.

Cada grupo de pacientes foi estudado de forma isolada, comparando os valores de T3 total sérico entre cada momento de avaliação do estudo (basal, 0m, 3m, 6m, 9m e 12m). Nos 2 grupos, demonstrou-se uma elevação estatisticamente significativa nos níveis médios de T3 total sérico comparando os valores basais com o momento de inclusão no protocolo de 12 meses de seguimento do estudo (0m) (grupo 1:  $78,62 \pm 35,25$  ng/dl *versus*  $116,63 \pm 23,49$  ng/dl;  $p < 0,001$  e grupo 2:  $87,40 \pm 39,07$  ng/dl *versus*  $122,47 \pm 36,89$  ng/dl;  $p < 0,001$ ).

Em ambos os grupos, os níveis médios de T3 total mantiveram-se em valores estatisticamente maiores durante todos os 5 momentos de avaliação no protocolo de 12 meses do estudo (0m, 3m, 6m, 9m, 12m) do que os níveis médios de T3 total basal.

Após a inclusão no protocolo de 12 meses, não foi demonstrada nenhuma diferença estatisticamente significativa comparando os momentos 2 a 2 em cada um dos grupos, entre os valores absolutos médios de T3 total de 0m, 3m, 6m, 9m e 12m.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos médios de T3 total em cada um dos 5 momentos (0m,

3m, 6m, 9m, 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Nesta análise não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos médios de T3 total entre os 2 grupos de pacientes, em cada momento de avaliação do protocolo.

## 5.6 COLESTEROL TOTAL

A tabela 9 demonstra os dados descritivos dos valores de colesterol total sérico durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2. A visualização gráfica destes dados é apresentada na figura 14.

**TABELA 9 – COLESTEROL TOTAL SÉRICO**

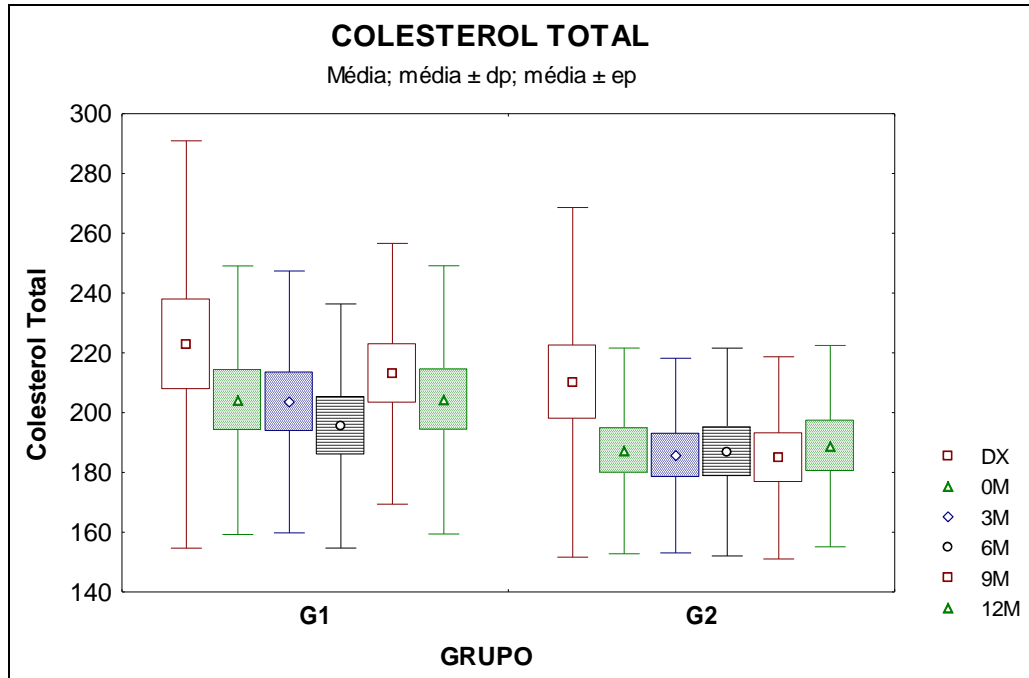
Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	222,800	207	127	401	68,120
	0m	20	204,158	206	116	240	44,915
	3m	19	203,579	203	138	240	43,807
	6m	19	195,529	196	113	240	40,832
	9m	19	213,000	206	141	240	43,622
	12m	19	204,263	203	126	244	44,855
Grupo 2	Basal	22	210,136	208	123	393	58,483
	0m	22	187,200	195	116	238	34,418
	3m	19	185,632	188	120	227	32,565
	6m	17	186,824	184	106	240	34,771
	9m	16	184,875	188	124	233	33,817
	12m	16	188,800	194	121	241	33,680

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em mg/dl.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

FIGURA 14 – NÍVEIS DE COLESTEROL TOTAL SÉRICO DURANTE O ESTUDO



FONTE: O autor (2009).

LEGENDA: (G1) Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; (G2) Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L; dp: desvio-padrão; ep: erro-padrão; DX: avaliação basal.

Cada grupo de pacientes foi estudado de forma isolada, comparando os valores de colesterol total sérico entre cada momento de avaliação do estudo (basal, 0m, 3m, 6m, 9m e 12m). Nos 2 grupos, demonstrou-se uma redução estatisticamente significativa nos níveis médios de colesterol total sérico comparando os valores basais com o momento de inclusão no protocolo de 12 meses de seguimento do estudo (0m) (grupo 1:  $222,8 \pm 68,12$  mg/dl *versus*  $204,15 \pm 44,91$  mg/dl;  $p=0,008$  e grupo 2:  $210,13 \pm 58,48$  mg/dl *versus*  $187,2 \pm 34,41$  mg/dl;  $p=0,001$ ).

Em ambos os grupos, os níveis médios de colesterol total mantiveram-se em valores estatisticamente menores durante todos os 5 momentos de avaliação no protocolo de 12 meses do estudo (0m, 3m, 6m, 9m, 12m) do que os níveis médios de colesterol total basal.

Após a inclusão no protocolo de 12 meses, não foi demonstrada nenhuma diferença estatisticamente significativa comparando os momentos 2 a 2 em cada um dos grupos, entre os valores absolutos de colesterol total de 0m, 3m, 6m, 9m e 12m.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos de colesterol total em cada um dos 5 momentos (0m, 3m, 6m, 9m, 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos de colesterol total após 9 meses de seguimento (grupo 1:  $213,0 \pm 43,62$  mg/dl *versus*  $184,87 \pm 33,81$  mg/dl;  $p=0,043$ ).

A variação percentual do valor médio de colesterol total após 9 meses de acompanhamento em relação ao valor médio de colesterol total no momento da inclusão no protocolo de 12 meses (0 m) foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes. A variação percentual média nos níveis de colesterol total entre 9 e 0 meses no grupo 1 foi de  $5,48 \pm 13,83\%$  e no grupo 2 foi de  $1,57 \pm 11,52\%$ . A comparação destas variações percentuais médias nos níveis de colesterol total, entre os grupos, não foi estatisticamente significativa ( $p=0,37$ ).

Detectou-se uma variação percentual estatisticamente significativa dos valores de colesterol total de 0 e 12 meses, entre os grupos (grupo 1:  $0,39 \pm 7,23\%$  *versus* grupo 2:  $4,45 \pm 6,49\%$ ;  $p=0,043$ ). Estes resultados demonstram uma menor elevação percentual nos valores de colesterol total sérico no grupo 1, em relação ao grupo 2.

## 5.7 HDL COLESTEROL

A tabela 10 demonstra os dados descritivos dos valores de HDL colesterol sérico durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2. A visualização gráfica destes dados é apresentada na figura 15.

TABELA 10 – HDL COLESTEROL SÉRICO

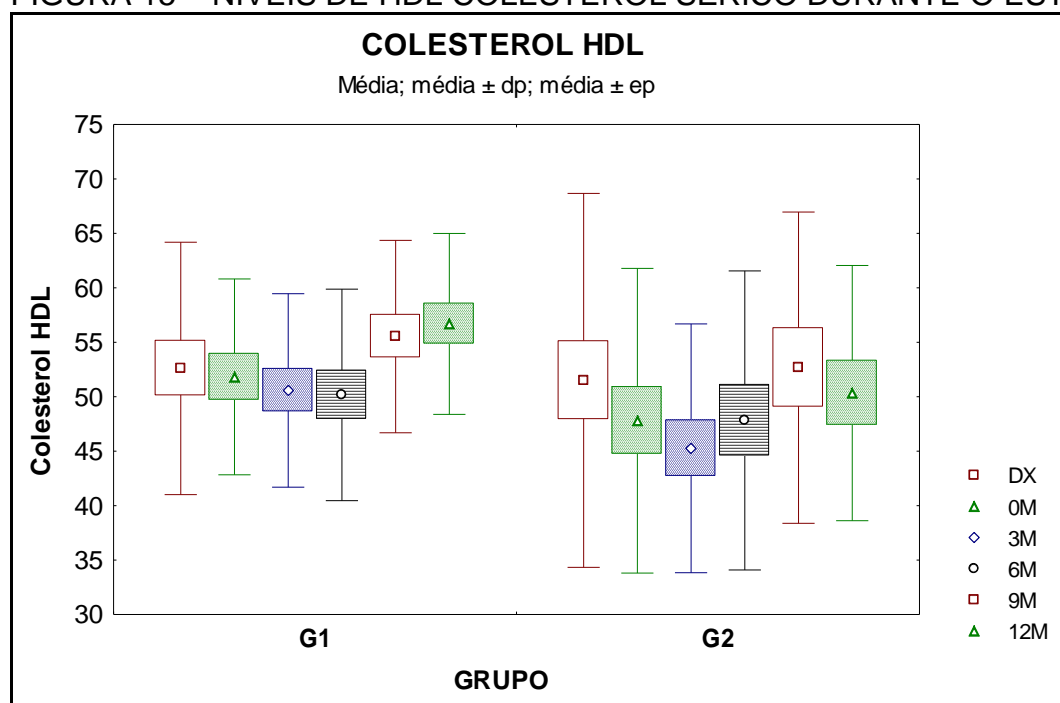
Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	52,600	52	30	78	11,587
	0m	20	51,824	51	30	67	8,995
	3m	19	50,579	53	34	66	8,884
	6m	19	50,167	50,5	27	67	9,709
	9m	19	55,526	54	42	73	8,834
	12m	19	56,684	58	44	72	8,307
Grupo 2	Basal	22	51,500	49	26	98	17,168
	0m	22	47,800	44	29	78	13,987
	3m	19	45,263	43	30	66	11,420
	6m	17	47,824	44	29	75	13,731
	9m	16	52,667	50	32	83	14,291
	12m	16	50,333	50	33	73	11,721

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em mg/dl.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

FIGURA 15 – NÍVEIS DE HDL COLESTEROL SÉRICO DURANTE O ESTUDO



FONTE: O autor (2009).

LEGENDA: (G1) Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; (G2) Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L; dp: desvio-padrão; ep: erro-padrão; DX: avaliação basal.

Cada grupo de pacientes foi estudado de forma isolada, comparando os valores de HDL colesterol sérico entre cada momento de avaliação do estudo (basal, 0m, 3m, 6m, 9m e 12m). Nos 2 grupos, demonstrou-se uma elevação estatisticamente

significativa nos níveis médios de HDL colesterol sérico com 9 e 12 meses após a inclusão no protocolo de 12 meses de seguimento, em relação aos níveis médios de HDL colesterol sérico com 0, 3 e 6 meses (grupo 1:  $p < 0,04$  e grupo 2:  $p < 0,04$ ).

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos de HDL colesterol em cada um dos 5 momentos (0m, 3m, 6m, 9m, 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Foi demonstrada uma tendência estatística, embora não significativa, para a obtenção de valores absolutos de HDL colesterol mais elevados no grupo 1, em relação ao grupo 2, após 12 meses de seguimento no estudo (grupo 1:  $56,68 \pm 8,3$  mg/dl *versus*  $50,33 \pm 11,72$  mg/dl;  $p = 0,07$ ).

A variação percentual do valor médio de HDL colesterol após 12 meses de acompanhamento em relação ao valor médio de HDL colesterol no momento da inclusão no protocolo (0m) foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes. A variação percentual média nos níveis de HDL colesterol entre 12 e 0m meses no grupo 1 foi de  $9,72\% \pm 5,04\%$  e no grupo 2 foi de  $6,97 \pm 11,32\%$ . A comparação das variações percentuais médias nos níveis de HDL colesterol, entre os grupos, não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,57$ ).

## 5.8 LDL COLESTEROL

A tabela 11 demonstra os dados descritivos dos valores de LDL colesterol sérico durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2. A visualização gráfica destes dados é apresentada na figura 16.

TABELA 11 – LDL COLESTEROL SÉRICO

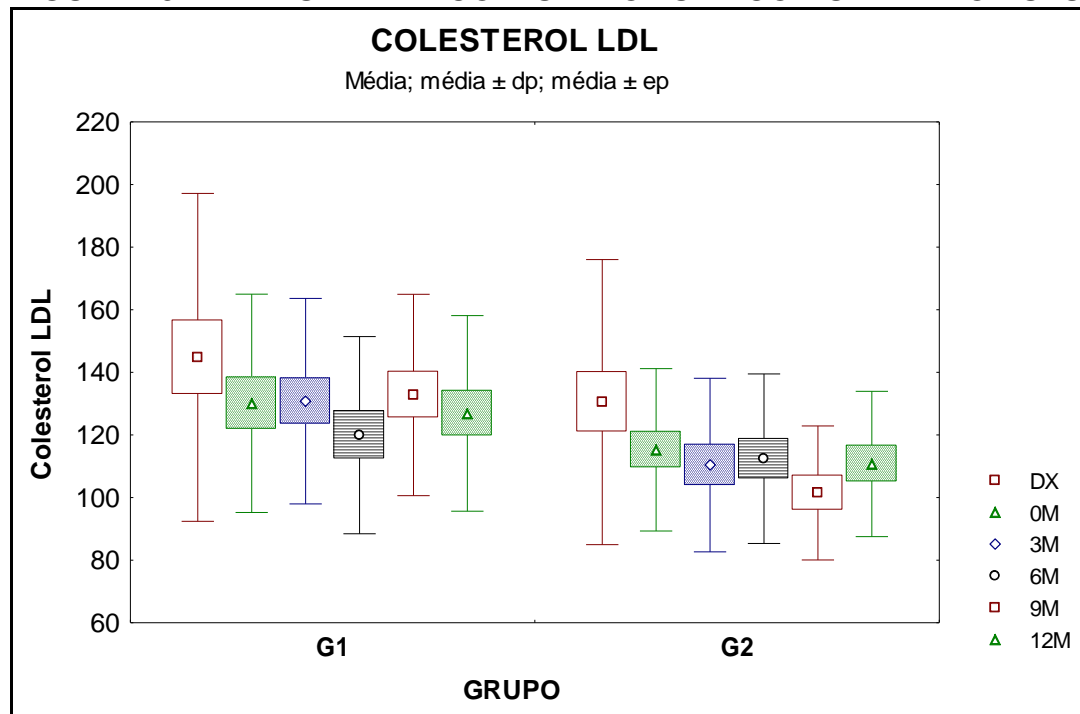
Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	144,789	127	81	289	52,372
	0m	20	130,118	127	71	154	34,860
	3m	19	130,789	127	92	158	32,819
	6m	19	119,938	118,5	63	156	31,484
	9m	19	132,778	127,5	85	158	32,162
	12m	19	126,889	123	69	160	31,241
Grupo 2	Basal	22	130,500	124	74	271	45,528
	0m	22	115,242	117	81	158	25,937
	3m	19	110,376	105	74	159	27,721
	6m	17	112,412	112	67	151	27,072
	9m	16	101,471	98,5	62	131	21,414
	12m	16	110,733	104	79	153	23,212

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em mg/dl.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

FIGURA 16 – NÍVEIS DE LDL COLESTEROL SÉRICO DURANTE O ESTUDO



FONTE: O autor (2009).

LEGENDA: (G1) Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; (G2) Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L; dp: desvio-padrão; ep: erro-padrão; DX: avaliação basal.

Cada grupo de pacientes foi estudado de forma isolada, comparando os valores de LDL colesterol sérico entre cada momento de avaliação do estudo (basal, 0m, 3m, 6m, 9m e 12m). Nos 2 grupos, demonstrou-se uma redução estatisticamente

significativa nos níveis médios de LDL colesterol sérico, comparando os valores basais com o momento de inclusão no protocolo de 12 meses de seguimento do estudo (0m) (grupo 1:  $144,78 \pm 52,37$  mg/dl *versus*  $130,11 \pm 34,86$  mg/dl;  $p=0,002$  e grupo 2:  $130,5 \pm 45,52$  mg/dl *versus*  $115,24 \pm 25,93$  mg/dl;  $p=0,001$ ).

Em ambos os grupos, os níveis médios de LDL colesterol mantiveram-se em valores estatisticamente menores durante todos os 5 momentos de avaliação no protocolo de 12 meses do estudo (0m, 3m, 6m, 9m, 12m) do que os níveis médios de LDL colesterol basal.

Após a inclusão no protocolo de 12 meses, não foi demonstrada nenhuma diferença estatisticamente significativa comparando os momentos 2 a 2 em cada um dos grupos, entre os valores absolutos de LDL colesterol de 0m, 3m, 6m, 9m e 12m.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos de LDL colesterol em cada um dos 5 momentos (0m, 3m, 6m, 9m, 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos de LDL colesterol após 9 meses de seguimento (grupo 1:  $132,77 \pm 32,16$  mg/dl *versus*  $101,47 \pm 21,41$  mg/dl;  $p=0,004$ ).

A variação percentual do valor médio de LDL colesterol após 9 meses de acompanhamento em relação ao valor médio de LDL colesterol no momento da inclusão no protocolo de 12 meses (0 m) foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes. A variação percentual média nos níveis de LDL colesterol entre 9 e 0 meses no grupo 1 foi de  $6,21 \pm 17,88\%$  e no grupo 2 foi de  $-1,74 \pm 16,02\%$ . A comparação das variações percentuais médias nos níveis de LDL colesterol, entre os grupos, não foi estatisticamente significativa ( $p=0,22$ ).

A variação percentual do valor médio de LDL colesterol após 12 meses de acompanhamento em relação ao valor médio de LDL colesterol no momento da inclusão no protocolo (0m) foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes. A variação percentual média nos níveis de LDL colesterol entre 12 e 0 meses no grupo 1 foi de  $1,01 \pm 10,28\%$  e no grupo 2 foi de  $2,41 \pm 9,18\%$ . A comparação das variações percentuais médias nos níveis de LDL colesterol, entre os grupos, não foi estatisticamente significativa ( $p=0,17$ ).



## 5.9 TRIGLICERÍDIOS

A tabela 12 demonstra os dados descritivos dos valores de triglicerídios séricos durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2. A visualização gráfica destes dados é apresentada na figura 17.

**TABELA 12 – TRIGLICERÍDIOS SÉRICOS**

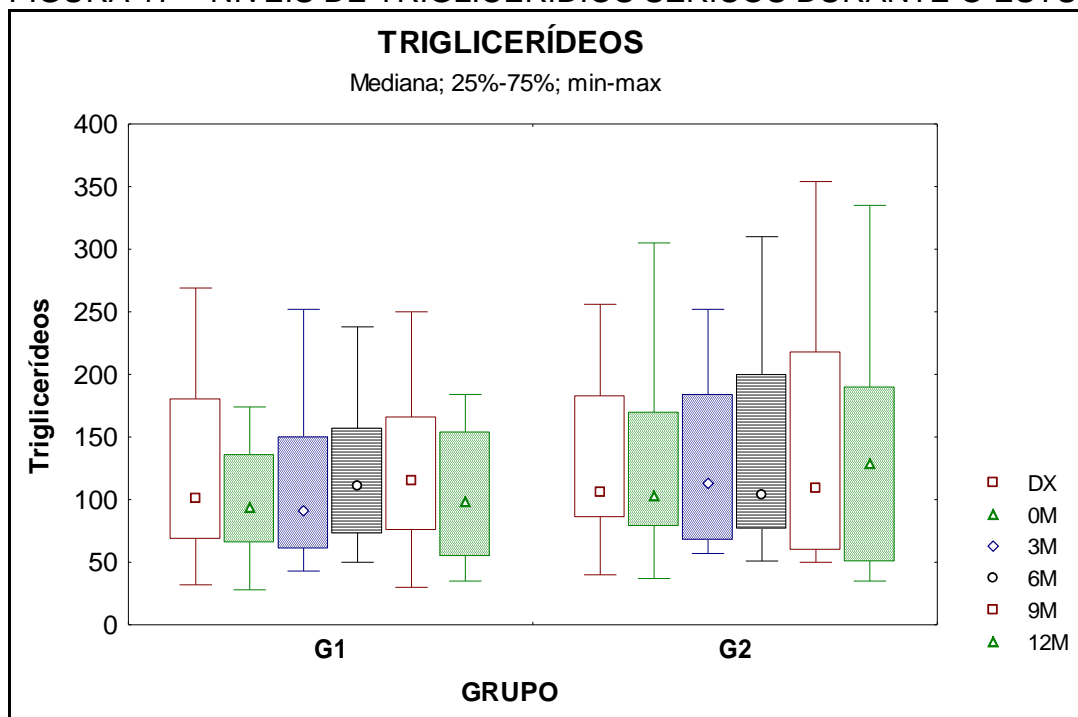
Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	142,200	101	32	444	111,046
	0m	20	109,737	94	28	271	66,771
	3m	19	112,737	91	43	252	61,256
	6m	19	126,353	111	50	293	70,891
	9m	19	143,579	115	30	250	140,583
	12m	19	111,556	98,5	35	331	74,107
Grupo 2	Basal	22	140,000	106	40	380	96,378
	0m	22	134,368	103	37	385	92,528
	3m	19	153,789	113	57	379	120,429
	6m	17	133,941	104	51	310	79,130
	9m	16	138,867	109	50	354	96,109
	12m	16	139,733	129	35	335	98,975

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em mg/dl.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

FIGURA 17 – NÍVEIS DE TRIGLICERÍDIOS SÉRICOS DURANTE O ESTUDO



FONTE: O autor (2009).

LEGENDA: (G1) Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; (G2) Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L; dp: desvio-padrão; ep: erro-padrão; DX: avaliação basal.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos de triglicerídios em cada um dos 5 momentos (0m, 3m, 6m, 9m, 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Nesta avaliação, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos médios de triglicerídios entre os grupos, em cada momento de avaliação do protocolo.

As análises estatísticas de cada um dos grupos, de forma isolada, não puderam ser realizadas devido ao reduzido número de casos associado à elevada variabilidade dos valores de triglicerídios séricos dentro dos grupos.

A variação percentual do valor médio de triglicerídios após 12 meses de acompanhamento em relação ao valor médio de triglicerídios no momento da inclusão no protocolo (0m) foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes. A variação percentual média nos níveis de triglicerídios entre 12 e 0 meses no grupo 1 foi de  $4,49 \pm 39,54\%$  e no grupo 2 foi de  $18,67 \pm 36,18\%$ . A comparação das variações percentuais médias nos níveis de triglicerídios, entre os grupos, não foi estatisticamente significativa ( $p=0,31$ ).

## 5.10 CREATINO-FOSFOQUINASE

A tabela 13 demonstra os dados descritivos dos valores de CPK sérico durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2. A visualização gráfica destes dados é apresentada na figura 18.

**TABELA 13 – CPK SÉRICO**

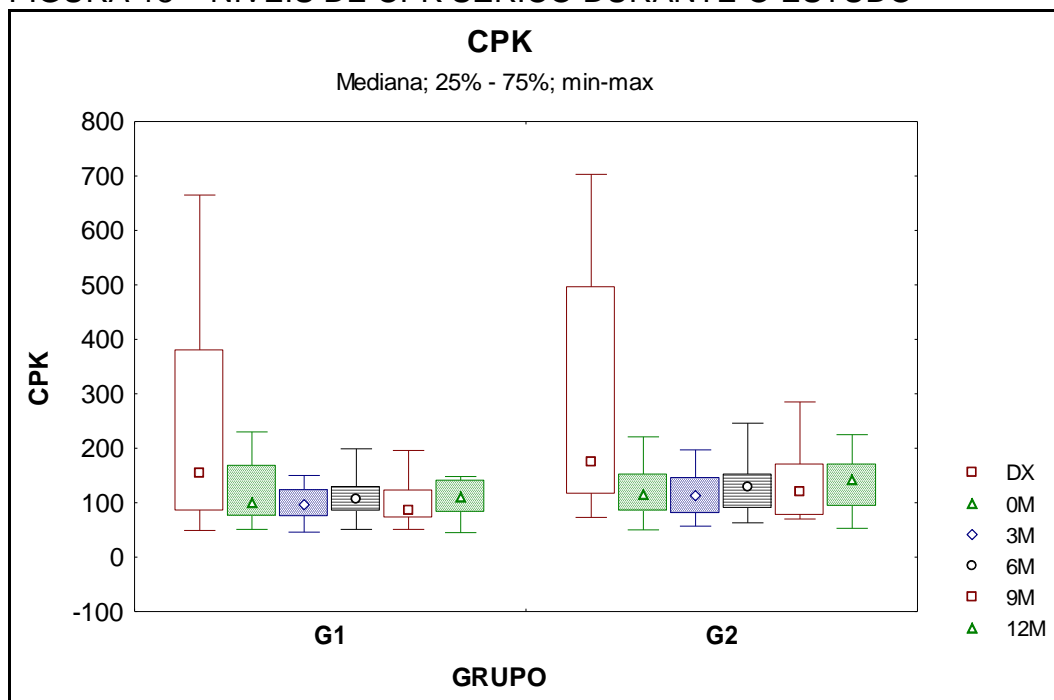
Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	274,579	154	49	1279	303,713
	0m	20	141,316	100	51	392	96,817
	3m	19	106,789	96	46	242	50,589
	6m	19	119,529	107	51	318	65,150
	9m	19	116,882	86	51	355	79,499
	12m	19	143,611	110,5	45	462	104,463
Grupo 2	Basal	22	711,545	175	73	6440	1460,669
	0m	22	121,600	115,5	50	221	49,029
	3m	19	113,158	113	57	197	40,151
	6m	17	147,235	129	63	454	93,617
	9m	16	130,933	120	70	285	61,558
	12m	16	133,857	142,5	53	225	51,958

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em U/L.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

FIGURA 18 – NÍVEIS DE CPK SÉRICO DURANTE O ESTUDO



FONTE: O autor (2009).

LEGENDA: (G1) Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; (G2) Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L; dp: desvio-padrão; ep: erro-padrão; DX: avaliação basal.

Cada grupo de pacientes foi estudado de forma isolada, comparando os valores de CPK sérico entre cada momento de avaliação do estudo (basal, 0m, 3m, 6m, 9m e 12m). Nos 2 grupos, demonstrou-se uma redução estatisticamente significativa nos níveis médios de CPK sérico comparando os valores basais com o momento de inclusão no protocolo de 12 meses de seguimento do estudo (0m) (grupo 1:  $274,57 \pm 303,71$  mg/dl *versus*  $141,31 \pm 96,81$  mg/dl;  $p=0,004$  e grupo 2:  $711,54 \pm 1460,66$  mg/dl *versus*  $121,6 \pm 49,02$  mg/dl;  $p=0,003$ ).

Em ambos os grupos, os níveis médios de CPK mantiveram-se em valores estatisticamente menores durante todos os 5 momentos de avaliação no protocolo de 12 meses do estudo (0m, 3m, 6m, 9m, 12m) do que os níveis médios de CPK basal.

Após a inclusão no protocolo de 12 meses, não foi demonstrada nenhuma diferença estatisticamente significativa comparando os momentos 2 a 2 em cada um dos grupos, entre os valores absolutos de CPK de 0m, 3m, 6m, 9m e 12m.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos de CPK em cada um dos 5 momentos (0m, 3m, 6m,

9m, 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Nesta avaliação, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos médios de CPK entre os grupos, em cada momento de avaliação do protocolo.

A variação percentual do valor médio de CPK após 12 meses de acompanhamento em relação ao valor médio de CPK no momento da inclusão no protocolo (0m) foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes. A variação percentual média nos níveis de CPK entre 12 e 0 meses no grupo 1 foi de  $12,23 \pm 49,24\%$  e no grupo 2 foi de  $7,16 \pm 26,71\%$ . A comparação das variações percentuais médias nos níveis de CPK, entre os grupos, não foi estatisticamente significativa ( $p=0,83$ ).

## 5.11 GASTO ENERGÉTICO BASAL

A tabela 14 demonstra os dados descritivos dos valores do gasto energético basal (em kcal) durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2.

**TABELA 14 – GASTO ENERGÉTICO BASAL**

Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	1232,00	1225	960	1750	197,21
	6m	19	1268,18	1235	990	1630	179,86
	12m	19	1348,42	1330	1060	2000	229,57
Grupo 2	Basal	22	1340,00	1380	1060	1530	155,44
	6m	17	1291,76	1300	920	1810	205,01
	12m	16	1326,43	1370	910	1700	226,46

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em kcal.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

Cada grupo de pacientes foi estudado de forma isolada, comparando os valores do gasto energético basal entre cada momento de avaliação do estudo (basal, 6m e 12m). No grupo 1, demonstrou-se um aumento estatisticamente significativo no gasto energético basal comparando os valores basais com o momento de 6 meses

( $p=0,001$ ) e de 12 meses ( $p=0,01$ ) de seguimento do estudo. Não se detectou uma diferença estatisticamente significativa no gasto energético basal comparando os valores do momento de 6 e de 12 meses de seguimento do estudo ( $p=0,32$ ). No grupo 2, as mesmas análises estatísticas descritas acima para o grupo 1 não puderam ser realizadas devido ao reduzido número de casos associado à elevada variabilidade dos valores dentro do grupo.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos do gasto energético basal em cada um dos 3 momentos (0m, 6m e 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Nesta avaliação, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos médios do gasto energético basal entre os grupos, em cada momento de avaliação do protocolo.

A variação percentual do valor médio do gasto energético basal após 12 meses de acompanhamento em relação ao valor médio do gasto energético basal no diagnóstico foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes. A variação percentual média no gasto energético basal entre o final (12m) e o início (basal) do estudo no grupo 1 foi de  $7,18 \pm 11,34\%$  e no grupo 2 foi de  $3,64 \pm 15,15\%$ . A comparação das variações percentuais médias no gasto energético basal, entre os grupos, foi estatisticamente significativa ( $p=0,02$ ). Estes resultados demonstram um maior aumento percentual no gasto energético basal no grupo 1 em relação ao grupo 2.

Realizou-se uma análise adicional, avaliando o gasto energético basal (em kcal) em relação à massa magra corporal total (em kg). A tabela 15 demonstra os dados descritivos destes valores durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2.

TABELA 15 – GASTO ENERGÉTICO BASAL POR KG DE MASSA MAGRA

Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	29,59	29,61	24,32	34,24	2,98
	6m	19	33,36	33,32	28,17	37,31	2,52
	12m	19	31,48	32,12	26,51	37,17	2,89
Grupo 2	Basal	22	30,46	31,25	22,00	39,34	5,37
	6m	17	32,46	32,40	25,20	38,48	3,39
	12m	16	31,30	31,44	24,24	36,72	3,67

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em kcal/kg.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

Cada grupo de pacientes foi estudado de forma isolada, comparando os valores do gasto energético basal por kg de massa magra entre cada momento de avaliação do estudo (basal, 6m e 12m). No grupo 1, demonstrou-se um aumento estatisticamente significativo no gasto energético basal por kg de massa magra comparando os valores basais com o momento de 6 meses ( $p<0,001$ ) e de 12 meses ( $p<0,001$ ) de seguimento do estudo. Não se detectou uma diferença estatisticamente significativa no gasto energético basal por kg de massa magra comparando os valores do momento de 6 e de 12 meses de seguimento do estudo ( $p=0,08$ ). No grupo 2, as mesmas análises estatísticas descritas acima para o grupo 1 não puderam ser realizadas devido ao reduzido número de casos associado à elevada variabilidade dos valores dentro do grupo.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos do gasto energético basal por kg de massa magra em cada um dos 3 momentos (basal, 6m e 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Nesta avaliação, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos médios do gasto energético basal por kg de massa magra entre os grupos, em cada momento de avaliação do protocolo.

A variação percentual do valor médio do gasto energético basal por kg de massa magra após 12 meses de acompanhamento em relação ao valor médio do gasto energético basal por kg de massa magra no diagnóstico foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes. O aumento percentual médio no gasto energético basal por kg de massa magra entre o final e o início do estudo no grupo 1 foi de  $8,81 \pm 11,88\%$  e no grupo 2 foi de  $6,56 \pm 18,36\%$ . A comparação das variações

percentuais médias no gasto energético basal por kg de massa magra, entre os grupos, não foi estatisticamente significativa ( $p=0,68$ ).

## 5.12 PESO CORPORAL

A tabela 16 demonstra os dados descritivos dos valores do peso corporal em quilogramas durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2. A visualização gráfica destes dados é apresentada na figura 19.

**TABELA 16 – PESO CORPORAL**

Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	69,67	65,25	49	98,5	12,79
	0m	20	69,12	65	48	100,5	13,28
	3m	19	69,13	66	48	100	13,55
	6m	19	69,55	65	49,5	102,5	13,44
	9m	19	70,26	66,5	49,5	101	14,13
	12m	19	70,34	66	49	101	13,79
Grupo 2	Basal	22	72,66	70,6	52,8	98,5	12,45
	0m	22	73,11	70,5	51	99	12,37
	3m	19	74,16	73	52	98,5	12,08
	6m	17	73,74	70,5	53	99	12,05
	9m	16	74,56	75	54	99	12,37
	12m	16	74,55	73,75	54,5	99	12,97

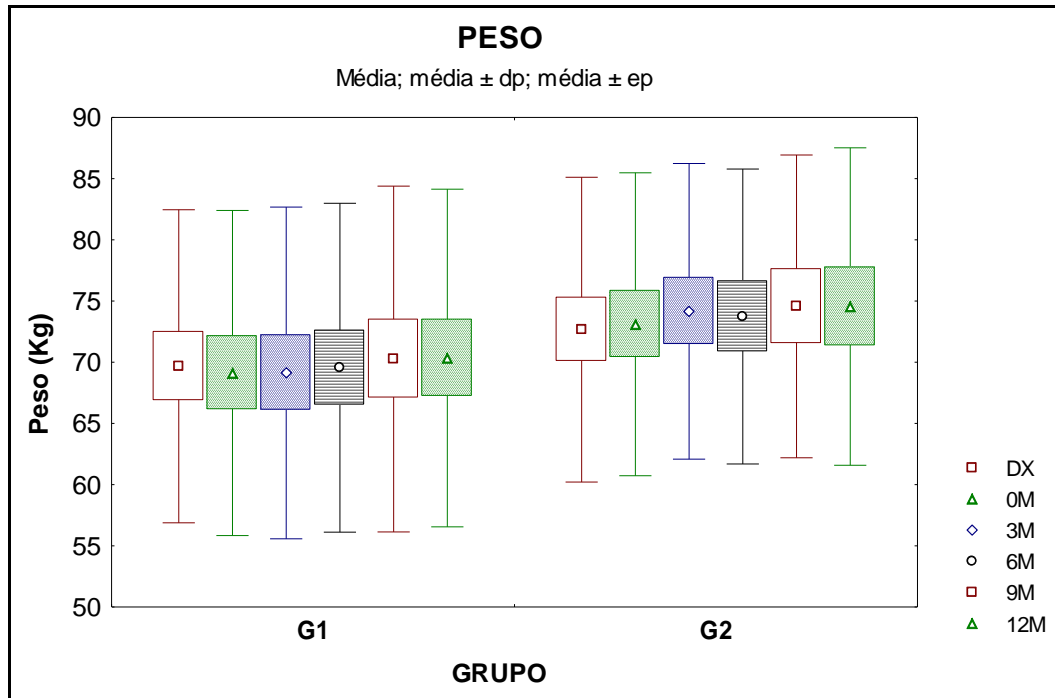
FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em quilogramas.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.



FIGURA 19 – PESO CORPORAL DURANTE O ESTUDO



FONTE: O autor (2009).

LEGENDA: (G1) Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; (G2) Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L; dp: desvio-padrão; ep: erro-padrão; DX: avaliação basal.

Cada grupo de pacientes foi estudado de forma isolada, comparando os valores do peso corporal entre cada momento de avaliação do estudo (basal, 0m, 3m, 6m, 9m e 12m). Nos 2 grupos, não foram demonstradas variações estatisticamente significativas na média do peso corporal durante todo o período do estudo.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos do peso corporal em cada um dos 5 momentos (0m, 3m, 6m, 9m e 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Nesta avaliação, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos médios do peso corporal entre os grupos, em cada momento de avaliação do protocolo.

A variação percentual do valor médio do peso corporal após 12 meses de acompanhamento em relação ao valor médio do peso corporal no momento da inclusão no protocolo de 12 meses (0m) foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes. A variação percentual média no peso corporal entre 12 e 0 meses no grupo 1 foi de  $1,78 \pm 4,76\%$  e no grupo 2 foi de  $0,06 \pm 4,97\%$ . A comparação das variações

percentuais médias no peso corporal, entre os grupos, não foi estatisticamente significativa ( $p=0,27$ ).

### 5.13 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

A tabela 17 demonstra os dados descritivos dos valores do índice de massa corporal durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2. A visualização gráfica destes dados é apresentada na figura 20.

**TABELA 17 – ÍNDICE DE MASSA CORPORAL**

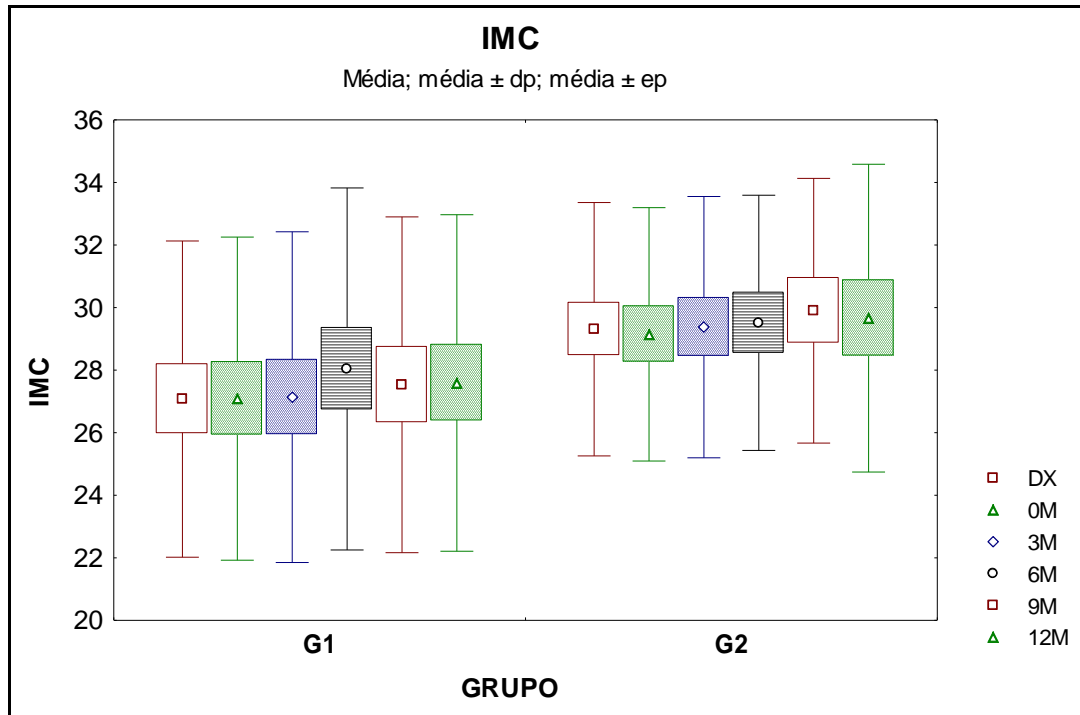
Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	27,08	26,6	18	35	5,05
	0m	20	27,09	26,3	18	35	5,17
	3m	19	27,14	26,2	17,9	34,5	5,29
	6m	19	28,04	26,3	19,3	34,5	5,79
	9m	19	27,53	27,1	19,3	36,5	5,37
	12m	19	27,59	27	19,7	36,5	5,38
Grupo 2	Basal	22	29,31	29,1	22,8	35	4,05
	0m	22	29,15	29	23,2	35	4,05
	3m	19	29,37	28,8	23,6	35	4,18
	6m	17	29,51	29,7	23,8	35	4,08
	9m	16	29,90	30,6	23,8	35	4,23
	12m	16	29,66	30,25	20,5	35	4,92

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados obtidos pelo cálculo de: peso (quilogramas)/ estatura (metros)<sup>2</sup>.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

FIGURA 20 – ÍNDICE DE MASSA CORPORAL DURANTE O ESTUDO



FONTE: O autor (2009).

LEGENDA: (G1) Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; (G2) Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L; dp: desvio-padrão; ep: erro-padrão; DX: avaliação basal.

Cada grupo de pacientes foi estudado de forma isolada, comparando os valores do IMC entre cada momento de avaliação do estudo (basal, 0m, 3m, 6m, 9m e 12m). Nos 2 grupos, não foram demonstradas variações estatisticamente significativas na média do IMC durante todo o período do estudo.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos do IMC em cada um dos 5 momentos (0m, 3m, 6m, 9m e 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Nesta avaliação, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos médios do IMC entre os grupos, em cada momento de avaliação do protocolo.

A variação percentual do valor médio do IMC após 12 meses de acompanhamento em relação ao valor médio do IMC no momento da inclusão no protocolo de 12 meses (0m) foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes. A variação percentual média no IMC entre 12 e 0 meses no grupo 1 foi de  $2,19 \pm 5,11\%$  e no grupo 2 foi de  $1,04 \pm 6,51\%$ . A comparação das variações

percentuais médias no peso corporal, entre os grupos, não foi estatisticamente significativa ( $p=0,11$ ).

## 5.14 COMPOSIÇÃO CORPORAL

### 5.14.1 Massa magra corporal total

A tabela 18 demonstra os dados descritivos dos valores da massa magra corporal total (em gramas) durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2.

TABELA 18 – MASSA MAGRA CORPORAL TOTAL

Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	41869,90	40644,5	32350	67332	7358,66
	6m	19	40824,33	39020,5	31040	65854	7884,64
	12m	19	41658,42	39791	30649	66667	7616,05
Grupo 2	Basal	22	42770,68	42117	29958	64109	9062,52
	6m	17	41733,82	40911	32499	57934	6966,14
	12m	16	42452,67	43636	33009	56036	7269,59

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em gramas.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

O grupo 1 foi estudado, de forma isolada, comparando os valores da massa magra corporal total entre cada momento de avaliação do estudo (basal, 6m e 12m). Demonstrou-se uma redução estatisticamente significativa da massa magra corporal total comparando os valores basais com o momento de 6 meses ( $p=0,002$ ). Entre o 6º e o 12º mês de seguimento, os pacientes apresentaram uma elevação estatisticamente significativa da massa magra corporal total ( $p=0,03$ ). No grupo 2, também demonstrou-se uma redução estatisticamente significativa da massa magra corporal total após 6 meses de seguimento ( $p=0,005$ ), que não se manteve após 12 meses de observação ( $p=0,23$ ). Neste mesmo grupo, não se detectou uma diferença estatisticamente

significativa na massa magra corporal total comparando os valores do momento de 6 e de 12 meses de seguimento do estudo ( $p=0,07$ ).

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos da massa magra corporal total em cada um dos 3 momentos (basal, 6m e 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Nesta avaliação, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos médios da massa magra corporal total entre os grupos em cada momento de avaliação do protocolo.

A variação percentual do valor médio da massa magra corporal total após 12 meses de acompanhamento em relação ao valor médio da massa magra corporal total no diagnóstico foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes. A redução percentual média na massa magra corporal total entre o final e o início do estudo no grupo 1 foi de  $-0,56 \pm 4,59\%$  e no grupo 2 foi de  $-2,71 \pm 6,17\%$ . A comparação das variações percentuais médias no percentual de gordura corporal, entre os grupos, não foi estatisticamente significativa ( $p=0,35$ ).

#### 5.14.2 Massa gorda corporal total

A tabela 19 demonstra os dados descritivos dos valores da massa gorda corporal total (em gramas) durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2.

**TABELA 19 – MASSA GORDA CORPORAL TOTAL**

Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	24742,75	23816,5	9573	44150	8791,82
	6m	19	25383,94	24259	11854	48581	9351,53
	12m	19	25011,95	23574	12685	48528	9049,91
Grupo 2	Basal	22	26965,45	26212,5	7956	42077	8214,55
	6m	17	27990,59	28370	8491	44634	8576,68
	12m	16	27884,07	27260	7431	43840	9578,90

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em gramas.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos da massa gorda corporal total em cada um dos 3 momentos (basal, 6m e 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Nesta avaliação, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos médios da massa gorda corporal total entre os grupos, em cada momento de avaliação do protocolo.

A variação percentual do valor médio da massa gorda corporal total após 12 meses de acompanhamento, em relação ao valor médio da massa gorda corporal total no diagnóstico foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes. O aumento percentual médio na massa gorda corporal total entre o final e o início do estudo no grupo 1 foi de  $4,56 \pm 11,61\%$  e no grupo 2 foi de  $0,72 \pm 9,51\%$ . A comparação das variações percentuais médias no percentual de gordura corporal entre os grupos não foi estatisticamente significativa ( $p=0,30$ ).

As análises estatísticas de cada um dos grupos, de forma isolada, não puderam ser realizadas devido ao reduzido número de casos associado à elevada variabilidade dos valores dentro dos grupos.

#### 5.14.3 Percentual de gordura corporal

A tabela 20 demonstra os dados descritivos dos valores do percentual de gordura corporal durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2.

TABELA 20 – TECIDO TOTAL (% GORDURA CORPORAL)

Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	36,38	36,1	19	51,3	7,99
	6m	19	37,54	37,1	23,7	52,9	8,21
	12m	19	36,78	36,4	24,3	52,3	7,59
Grupo 2	Basal	22	38,50	38,75	12,3	50,3	8,56
	6m	17	39,64	40,3	12,8	49,1	7,94
	12m	16	38,99	39,7	11,7	56,1	9,22

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em %.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

O grupo 1 foi estudado, de forma isolada, comparando os valores do percentual de gordura corporal entre cada momento de avaliação do estudo (basal, 6m e 12m). Demonstrou-se um aumento estatisticamente significativo no percentual de gordura corporal comparando os valores basais com o momento de 6 meses ( $p=0,002$ ) e de 12 meses ( $p=0,03$ ) de seguimento do estudo. Não se detectou uma diferença estatisticamente significativa no percentual de gordura corporal comparando os valores do momento de 6 e de 12 meses de seguimento do estudo ( $p=0,26$ ). No grupo 2, não foi possível realizar estas análises devido ao reduzido número de casos.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos do percentual de gordura corporal em cada um dos 3 momentos (basal, 6m e 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Nesta avaliação, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos médios do percentual de gordura corporal entre os grupos, em cada momento de avaliação do protocolo.

A variação percentual do valor médio do percentual de gordura corporal após 12 meses de acompanhamento em relação ao valor médio do percentual de gordura corporal basal no diagnóstico foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes. O aumento percentual médio no percentual de gordura corporal entre o final e o início do estudo no grupo 1 foi de  $3,4 \pm 8,62\%$  e no grupo 2 foi de  $1,97 \pm 6,7\%$ . A comparação da variação percentual média no percentual de gordura corporal, entre os grupos, não foi estatisticamente significativa ( $p=0,86$ ).

## 5.15 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

### 5.15.1 Densidade mineral óssea em coluna lombar (L1-L4)

A tabela 21 demonstra os dados descritivos dos valores da densidade mineral óssea em coluna lombar (L1-L4) durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2.

TABELA 21 – DENSIDADE MINERAL ÓSSEA L1-L4

Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	1,14	1,17	0,83	1,41	0,16
	6m	19	1,14	1,13	0,79	1,41	0,18
	12m	19	1,15	1,16	0,83	1,46	0,19
Grupo 2	Basal	22	1,13	1,14	0,87	1,53	0,15
	6m	17	1,16	1,13	0,92	1,50	0,15
	12m	16	1,17	1,16	0,89	1,51	0,17

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em g/cm<sup>2</sup>.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos da densidade mineral óssea em coluna lombar (L1-L4) em cada um dos 3 momentos (basal, 6m e 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Nesta avaliação, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos médios da densidade mineral óssea em coluna lombar entre os grupos, em cada momento de avaliação do protocolo.

A variação percentual do valor médio da densidade mineral óssea em coluna lombar após 12 meses de acompanhamento em relação ao valor médio da densidade mineral óssea em coluna lombar no momento do diagnóstico foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes e nenhuma diferença estatisticamente significativa foi demonstrada (grupo 1= 0,01 ± 0,05% e grupo 2= 0,02 ± 0,05%; p=0,63).



### 5.15.2 Densidade mineral óssea em fêmur total

A tabela 22 demonstra os dados descritivos dos valores da densidade mineral óssea em fêmur total durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2.

**TABELA 22 – DENSIDADE MINERAL ÓSSEA FEMUR TOTAL**

Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	1,03	1,04	0,74	1,32	0,16
	6m	19	1,02	1,02	0,70	1,36	0,17
	12m	19	1,03	1,03	0,71	1,37	0,17
Grupo 2	Basal	22	1,04	1,05	0,72	1,39	0,15
	6m	17	1,07	1,07	0,84	1,39	0,14
	12m	16	1,07	1,08	0,84	1,39	0,15

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em g/cm<sup>2</sup>.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos da densidade mineral óssea em fêmur total em cada um dos 3 momentos (basal, 6m e 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Nesta avaliação, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos médios da densidade mineral óssea em fêmur total entre os grupos, em cada momento de avaliação do protocolo.

A variação percentual do valor médio da densidade mineral óssea em fêmur total após 12 meses de acompanhamento em relação ao valor médio da densidade mineral óssea em fêmur total momento do diagnóstico foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes e nenhuma diferença estatisticamente significativa foi demonstrada (grupo 1= 0,001 ± 0,03% e grupo 2= 0,01 ± 0,02%; p=0,13).

### 5.15.3 Densidade mineral óssea em colo de fêmur

A tabela 23 demonstra os dados descritivos dos valores da densidade mineral óssea em colo de fêmur durante os 12 meses de acompanhamento dos pacientes do grupo 1 e do grupo 2.

**TABELA 23 – DENSIDADE MINERAL ÓSSEA COLO DE FÊMUR**

Grupo	Momento	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Grupo 1	Basal	20	1,01	1,02	0,75	1,25	0,15
	6m	19	1,00	1,00	0,72	1,26	0,16
	12m	19	0,99	1,02	0,71	1,24	0,15
Grupo 2	Basal	22	1,03	1,03	0,77	1,37	0,15
	6m	17	1,06	1,07	0,88	1,36	0,14
	12m	16	1,05	1,07	0,83	1,35	0,15

FONTE: O autor (2009).

NOTA: Resultados expressos em g/cm<sup>2</sup>.

LEGENDA: Grupo 1: TSH sérico 0,4 -2,0 mUI/L; Grupo 2: TSH sérico 2,0 -4,0 mUI/L.

Realizou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de pacientes, comparando os valores absolutos da densidade mineral óssea em colo de fêmur em cada um dos 3 momentos (basal, 6m e 12m) durante os 12 meses de seguimento do estudo. Nesta avaliação, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores absolutos médios da densidade mineral óssea em colo de fêmur entre os grupos em cada momento de avaliação do protocolo.

A variação percentual do valor médio da densidade mineral óssea em colo de fêmur após 12 meses de acompanhamento em relação ao valor médio da densidade mineral óssea em colo de fêmur no momento do diagnóstico foi avaliada, de forma comparativa, entre os 2 grupos de pacientes e nenhuma diferença estatisticamente significativa foi demonstrada (grupo 1= -0,01 ± 0,04% e grupo 2= 0,001 ± 0,05%; p=0,27).

## 6 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo demonstram que, durante o tratamento do hipotireoidismo primário, a manutenção estável do TSH sérico em níveis normais-baixos, por 12 meses, associou-se a uma menor elevação percentual dos valores de colesterol total do que a manutenção estável do TSH sérico em níveis normais-altos. Também foi demonstrado que a manutenção estável do TSH sérico em níveis normais-baixos associou-se a um maior aumento percentual do gasto energético basal do que a manutenção estável do TSH sérico em níveis normais-altos. As demais variáveis analisadas não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os 2 grupos avaliados durante os 12 meses de seguimento do estudo.

Atualmente, a determinação do TSH sérico constitui o teste de rastreamento mais sensível para a detecção de disfunções tireoidianas clínicas e subclínicas (COOPER, 2001). Os níveis de TSH sérico apresentam uma relação log-linear com os níveis de hormônios tireoidianos séricos (T3 e T4). Desta forma, pequenas alterações nas concentrações séricas dos hormônios tireoidianos (mesmo dentro do intervalo de normalidade) associam-se a significativas alterações nos níveis de TSH sérico.

Inicialmente, os valores de referência de normalidade do TSH sérico foram estabelecidos através da determinação do intervalo de confiança de 95% em uma população composta por indivíduos supostamente saudáveis e livres de doença tireoidiana. Por este método, 2,5% dos indivíduos normais seriam considerados como portadores de níveis séricos de TSH elevados (KLEE *et al.*, 1997). Por outro lado, se uma disfunção tireoidiana oculta estivesse presente em mais de 2,5% da população, poder-se-ia sugerir que estes valores de referência de normalidade do TSH teriam sido inadequadamente estabelecidos.

Nas últimas duas décadas, o limite superior do intervalo de referência de normalidade do TSH sérico foi reduzido de 10 mUI/L para 4,0 mUI/L. Essa redução reflete uma melhora na sensibilidade e especificidade dos ensaios imunométricos atuais

para a dosagem do TSH, como também está associada a uma maior acurácia dos métodos de detecção de disfunções tireoidianas ocultas dentre os indivíduos, supostamente saudáveis, selecionados para a determinação do intervalo de referência de normalidade do TSH sérico (VANDERPUMP *et al.*, 1995).

Recentemente, propõe-se a necessidade de que critérios de seleção mais rigorosos sejam estabelecidos para a determinação adequada dos valores de referência de normalidade do TSH sérico. Acredita-se que os limites superiores do intervalo de normalidade do TSH sérico, atualmente adotados, estejam muito elevados em face à inclusão de indivíduos com disfunção tireoidiana oculta, com anticorpos anti-tireoidianos positivos e/ou com alterações ecográficas tireoidianas, dentre os indivíduos, supostamente saudáveis, selecionados para a determinação do intervalo de referência de normalidade do TSH sérico (HOLLOWELL *et al.*, 2002).

Dados provenientes do estudo NHANES III, demonstram que a média geométrica do TSH sérico em uma população de referência (ausência de história de doença tireoidiana pessoal ou familiar, ausência de hipertireoidismo ou hipotireoidismo laboratorial, ausência de bócio, ausência de uso de medicações reguladoras da função tireoidiana, ausência de uso de androgênios ou estrogênios e na ausência de anticorpos anti-tireoidianos) é de  $1,40 \pm 0,02$  mUI/L, com mediana de 1,39 (1,35 – 1,47) mUI/L e intervalo de confiança de 95% compreendido entre 0,45 e 4,12 mUI/L (HOLLOWELL *et al.*, 2002).

Quando critérios de normalidade da ecografia da tireóide foram incluídos na seleção dos pacientes saudáveis, os limites do intervalo de referência de normalidade do TSH sérico foram estabelecidos entre 0,4 – 3,77 mUI/L (KRATZSCH *et al.*, 2005). Um estudo semelhante de Hamilton *et al.* determinou que a média geométrica do TSH sérico, em uma população saudável e com ecografia tireoidiana normal, é de 1,48 mUI/L, com mediana de 1,32 mUI/L e percentil 2,5% e 97,5% de 0,54 e 3,37 mUI/L (2008).

Nos últimos anos, a discussão dos valores de normalidade do TSH sérico tem sido polêmica e controversa.

A Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (*American Association of Clinical Endocrinologists* – AACE) recomenda reduzir o limite superior do valor de

normalidade do TSH sérico para 3,0 mUI/L, mantendo um intervalo de referência entre 0,3 – 3,0 mUI/L, inclusive como alvo terapêutico durante o tratamento das disfunções tireoidianas (HAUGEN *et al.*, 2003).

Igualmente, o reconhecimento da necessidade de reduzir os valores superiores de normalidade do TSH sérico possibilitou que a Academia Nacional de Bioquímicos Clínicos (*National Academy of Clinical Biochemistry* - NACB) reduzisse o limite superior de referência do TSH de 5,5 para 4,1 mUI/L (BALOCH *et al.*, 2003).

Corroborando a recomendação de redução do limite superior de normalidade do TSH sérico, sugere-se que alguns pacientes portadores de hipotireoidismo primário, considerados laboratorialmente adequadamente tratados por apresentarem níveis séricos de TSH entre 2,0 – 4,0 mUI/L, poderiam manifestar persistência dos sintomas clínicos por encontrarem-se, na verdade, efetivamente subtratados, tendo em vista que tais valores de TSH seriam considerados elevados para a população normal (HOLLOWELL *et al.*, 2002).

Entretanto, a redução do limite superior de normalidade para o TSH sérico na monitorização do tratamento do hipotireoidismo primário pode estar associada a importantes repercussões clínico-econômicas, determinando-se que nenhuma atitude precipitada deva ser adotada até que esta hipótese seja amplamente testada em estudos clínicos (SURKS *et al.*, 2005). De forma semelhante, a manifestação de Brabant *et al.*, em 2006, determina que o sumário das evidências atualmente disponíveis e suas potenciais implicações clínicas são insuficientes para justificar a redução do limite superior do intervalo de normalidade do TSH sérico. Os autores recomendam que, para fins práticos, seja mantido o intervalo de normalidade do TSH sérico entre 0,4 – 4,0 mUI/L e alertam que qualquer intervenção contrária possa resultar em maiores riscos do que benefícios aos pacientes.

Até o presente momento dois estudos examinaram os efeitos de pequenos ajustes na dose de levotiroxina em pacientes tratados para o hipotireoidismo primário. A primeira publicação relacionada ao tema demonstrou uma melhora significativa na sensação de bem-estar dos pacientes com hipotireoidismo que receberam doses de levotiroxina suficientes para manutenção dos níveis de TSH sérico em valores normais–baixos (CARR *et al.*, 1988). Por outro lado, Walsh *et al.* (2006) conduziram um estudo

prospectivo e concluíram que pequenas alterações na dose de levotiroxina, resultando em níveis de TSH sérico normal-alto (2,0 – 4,8 mUI/L) ou normal-baixo (0,3 – 1,99 mUI/L), não produziram alterações significativas na qualidade de vida e nos sintomas de hipotireoidismo desses pacientes.

Todas as variáveis avaliadas durante o presente estudo serão discutidas detalhadamente a seguir.

#### a) Perfil lipídico

Na avaliação inicial (basal), realizada com os 42 pacientes portadores de hipotireoidismo primário, apresentando um TSH sérico maior que 10 mUI/L, demonstrou-se que 30% e 26% apresentavam valores de colesterol total alto e limítrofe, respectivamente. Analisando os níveis de LDL colesterol, demonstrou-se que 26% e 19% apresentavam valores de LDL colesterol alto e limítrofe, respectivamente. Dados da literatura corroboram esta observação determinando que o hipotireoidismo clínico associa-se a efeitos negativos sobre o metabolismo lipídico, manifestando-se através de uma elevação significativa dos níveis séricos de colesterol plasmático, primordialmente em decorrência da elevação dos níveis de LDL colesterol (CAPPOLA *et al.*, 2003). Constatou-se que esta observação torna-se mais evidente em pacientes que apresentam níveis séricos de TSH acima de 10 mUI/L (WALSH *et al.*, 2005).

O estudo de Bindels *et al.* (1999), envolvendo 1.191 indivíduos portadores de hipotireoidismo, evidenciou que um aumento de 1 mUI/L no valor do TSH sérico estava associado a um aumento nos níveis séricos de colesterol total de 3,5 mg/dl em mulheres e de 6,2 mg/dl em homens. No presente estudo, porém, não foi possível determinar uma correlação estatística entre os níveis basais de TSH sérico e de colesterol total sérico ou de LDL colesterol no grupo total (n=42).

Os resultados deste estudo demonstram que o tratamento do hipotireoidismo primário associou-se a uma redução percentual estatisticamente significativa dos níveis

de colesterol total e do LDL colesterol, após 12 meses de acompanhamento, no grupo total (n=35). Na avaliação final, 8,5% e 37% apresentavam valores de colesterol total alto e limítrofe, respectivamente. De forma semelhante, 8,5% e 20% apresentavam valores de LDL colesterol alto e limítrofe, respectivamente. Estes resultados são corroborados por dados provenientes de uma revisão sistemática da literatura que englobou 13 estudos com um total de 247 indivíduos. Os autores demonstraram que o tratamento com levotiroxina resultou em uma significativa redução dos níveis séricos de colesterol total, especialmente nos indivíduos cujos níveis séricos de colesterol total pré-tratamento encontravam-se mais elevados (DANESE *et al.*, 2000). Resultados semelhantes foram apresentados em um estudo brasileiro desenvolvido por Teixeira *et al.*, em 2008, determinando uma melhora significativa do perfil lipídico após 12 meses de terapia com levotiroxina em pacientes portadores de hipotireoidismo subclínico.

No presente estudo, o tratamento do hipotireoidismo primário associou-se a uma redução percentual, estatisticamente significativa, nos níveis de triglicerídios séricos após 12 meses de acompanhamento no grupo total (n=35). De forma contrária, a pesquisa realizada por Danese *et al.*, em 2000, não demonstrou efeitos significativos do tratamento com levotiroxina sobre os níveis de triglicerídios séricos. Adicionalmente, Ineck *et al.*, em uma revisão da literatura, evidenciaram que o tratamento com levotiroxina parece não exercer nenhum efeito sobre os níveis de triglicerídios séricos (2003).

Durante o tratamento do hipotireoidismo primário, o grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 0,4 – 2,0 mUI/L (grupo 1) apresentou uma menor elevação percentual dos valores de colesterol total sérico do que o grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 2,0 – 4,0 mUI/L (grupo 2). Apesar da diferença estatística entre os grupos ter sido comprovada, ambos os grupos finalizaram o estudo com valores médios absolutos de colesterol total próximos da normalidade (Grupo 1:  $204,26 \pm 44,85$  mg/dl e Grupo 2:  $188,80 \pm 33,68$  mg/dl).

Desta forma, demonstrou-se que ambos os grupos obtiveram uma discreta variação dos níveis séricos de colesterol total durante o estudo, porém, com uma elevação percentual estatisticamente menor no grupo 1 do que no grupo 2. Entretanto, após 12 meses de tratamento com TSH sérico estável, a análise dos níveis séricos de

colesterol total em ambos os grupos não demonstrou uma vantagem clínica, do grupo 1 em relação ao grupo 2, suficientemente significativa para refletir uma maior redução do risco cardiovascular em pacientes com hipotireoidismo primário mantidos com níveis séricos de TSH entre 0,4 – 2,0 mUI/L (grupo 1) do que em pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 2,0 – 4,0 mUI/L (grupo 2).

Estes resultados ratificam os dados da literatura e corroboram a sugestão de que variações modestas do TSH sérico possam se correlacionar a alterações significativas do perfil lipídico, conforme descrito por Canaris *et al.* em 2000 durante a avaliação de um grupo de pacientes portadores de hipotireoidismo subclínico.

#### b) Níveis séricos de CPK

Na avaliação inicial (basal), realizada com os 42 pacientes portadores de hipotireoidismo primário, demonstrou-se que 57,1% apresentavam valores de CPK sérico elevados de acordo com o sexo conforme o valor de referência para a metodologia laboratorial utilizada. Os níveis de CPK sérico basais apresentaram uma correlação positiva com os níveis de TSH sérico basais no grupo total (n=42). Após 12 meses de terapia com levotiroxina, houve uma redução percentual estatisticamente significativa dos níveis de CPK sérico no grupo total (n=35). No término do estudo, 31,4% dos pacientes apresentavam valores de CPK sérico elevados.

Estes resultados refletem a relação entre o hipotireoidismo e as alterações no metabolismo músculo-esquelético. Corroborando os dados do presente estudo, Beyer *et al.*, (1998) observaram uma correlação positiva entre os níveis de CPK sérico e os níveis de TSH sérico em pacientes portadores de hipotireoidismo. Resultados semelhantes foram descritos por Hekimsoy *et al.* em 2005, que também demonstraram uma correlação positiva entre os níveis de CPK sérico e os níveis de TSH sérico.

Assim, como se pode observar no presente estudo, o trabalho realizado por Hekimsoy *et al.*, determinou que 57% dos pacientes com hipotireoidismo clínico apresentaram elevações significativas dos níveis de CPK sérico quando comparados



com um grupo de indivíduos com função tireoidiana normal, sendo que os níveis de CPK sérico normalizaram após o início do tratamento com levotiroxina (2005).

Durante o tratamento do hipotireoidismo primário, o grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 0,4 – 2,0 mUI/L (grupo 1) não apresentou uma variação percentual significativamente diferente nos níveis de CPK sérico do que o grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 2,0 – 4,0 mUI/L (grupo 2), após os 12 meses de acompanhamento com TSH sérico estável.

Neste sentido, pode-se demonstrar que ambos os grupos apresentaram um efeito benéfico da terapia com levotiroxina na redução dos níveis de CPK sérico, o que pode refletir uma melhora proporcionada pelo tratamento sobre a disfunção neuromuscular apresentada pelos pacientes portadores de hipotireoidismo primário. Entretanto, no grupo de pacientes estudados, a manutenção do TSH sérico em níveis normais-baixos (0,4 – 2,0 mUI/L) não se associou a uma melhora significativa nos níveis de CPK sérico do que a manutenção do TSH sérico em níveis normais-altos (2,0 – 4,0 mUI/L).

Conclui-se que, em relação aos valores de CPK sérico e, por consequência, em relação ao metabolismo músculo-esquelético, o presente estudo não detectou evidências para fomentar a proposta de redução dos valores de referência do TSH sérico como alvo terapêutico durante o tratamento do hipotireoidismo primário.

### c) Gasto energético basal

Sabe-se que o eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano exerce uma atividade regulatória sobre o gasto energético basal, o consumo de oxigênio e o metabolismo energético. Os hormônios tireoidianos atuam estimulando o gasto energético basal e a atividade metabólica (KOK *et al.*, 2005). A massa magra é o compartimento corporal que contribui de forma mais significativa para a determinação do gasto energético basal (JOHNSTONE *et al.*, 2005).

Esta pesquisa possibilitou observar que a fração determinada pelo gasto energético basal em relação à massa magra corporal, sofreu uma elevação percentual estatisticamente significativa após 12 meses de tratamento com levotiroxina no grupo total de 35 pacientes portadores de hipotireoidismo primário. De forma semelhante, Wolf *et al.* (1996) avaliaram pacientes portadores de hipotireoidismo pós-tireoidectomia total e detectaram uma redução no gasto energético basal, a qual demonstrou ser restabelecida após o início do tratamento com levotiroxina.

No presente estudo, durante o tratamento do hipotireoidismo primário, o grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 0,4 – 2,0 mUI/L, apresentou um maior aumento percentual do gasto energético basal do que o grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 2,0 – 4,0 mUI/L, após 12 meses de acompanhamento com TSH sérico estável.

Dados da literatura são controversos em relação a esta observação. O estudo realizado por Al-Adsani *et al.*, concluiu que pequenas modificações na dose de levotiroxina administrada a pacientes com hipotireoidismo primário resultam em significativas alterações no gasto energético basal. Estas alterações no balanço energético foram inversamente correlacionadas com os valores de TSH sérico, ocorrendo uma redução de 17% no gasto energético basal associada à elevação do TSH sérico de 0,1 para 10 mUI/L. Do ponto de vista do balanço energético, descreve-se que uma pequena variação no TSH sérico durante o tratamento com levotiroxina, associa-se potencialmente a significativas variações no gasto energético basal (1997). Apresentando resultados contrários a estas evidências, um estudo prospectivo, randomizado, acompanhou 37 mulheres com bócio nodular durante 12 meses. As pacientes foram divididas em 2 grupos: sem tratamento (n=17) e com tratamento (n=20). As pacientes tratadas receberam uma dose de levotiroxina suficiente para manter o TSH sérico em um nível normal-baixo. Os autores não detectaram diferenças significativas no gasto energético basal entre os 2 grupos avaliados (DUBOIS *et al.*, 2008).

Desta forma, demonstrou-se, neste estudo, que ambos os grupos obtiveram um aumento significativo do gasto energético basal em relação à massa magra corporal durante o período de tratamento, porém com uma elevação percentual estatisticamente

maior do gasto energético basal no grupo 1 (TSH= 0,4 – 2,0 mUI/L) do que no grupo 2 (TSH= 2,0 – 4,0 mUI/L). Estes resultados sugerem que a determinação do alvo terapêutico do TSH sérico em níveis normais-baixos (0,4 – 2,0 mUI/L) está associada a um maior estímulo ao gasto energético basal do que em níveis normais-altos (2,0 - 4,0 mUI/L), durante o tratamento do hipotireoidismo primário. A repercussão clínica desta observação deve ser cuidadosamente reproduzida e analisada em novos estudos, mais amplos e detalhados, antes que se possa estabelecer qualquer conclusão em relação ao alvo terapêutico ideal do TSH sérico durante o tratamento do hipotireoidismo primário.

#### d) Peso corporal e índice de massa corporal

Há mais de 60 anos, Plummer observou que 62% de 200 pacientes portadores de hipotireoidismo clínico apresentavam sobrepeso. Provavelmente, grande parte do excesso de peso observado resultava da retenção de líquidos e não do acúmulo de massa gorda. Nesse grupo de pacientes, Plummer concluiu que a administração de extrato tireoidiano resultou em uma modesta redução do peso, em torno de 6,5kg (PLUMMER, 1940).

Desde então, diversos estudos sobre o assunto foram publicados. Até os dias atuais a relação entre o controle do peso corporal e a função tireoidiana persiste incerta e os diferentes resultados demonstrados pelos estudos clínicos já publicados podem refletir as diferenças entre as características das populações estudadas.

Em um estudo recente, envolvendo indivíduos idosos com função tireoidiana normal ou portadores de hipotireoidismo primário, demonstrou-se uma correlação direta entre os valores de TSH sérico e o IMC (GUSSEKLOO *et al.*, 2004). Essa mesma correlação foi investigada em uma base de dados obtida de um estudo populacional transversal, englobando 4.082 indivíduos saudáveis, sem disfunção tireoidiana. Os resultados obtidos revelaram que, mesmo pequenas elevações nos níveis de TSH sérico (inclusive dentro dos valores de referência de normalidade), podem contribuir

para a regulação e determinação do peso corporal. Os autores demonstraram que a função tireoidiana é responsável por 1% de variação no IMC entre indivíduos, um impacto modesto, porém semelhante ao causado pelo tabagismo e/ou pela atividade física (KNUDSEN *et al.*, 2005). De forma contrária a estas evidências, um estudo realizado no Reino Unido envolvendo 401 indivíduos eutireoidianos saudáveis não demonstrou associação entre o TSH sérico e o IMC (MANJI *et al.*, 2006).

Assim como no trabalho de Manji *et al.*, no presente estudo não foi possível demonstrar uma correlação entre os níveis séricos de TSH e o IMC. Esta correlação não foi demonstrada nem antes do início do tratamento, nem após os 12 meses de terapia com levotiroxina.

Em um artigo de revisão, Portmann *et al.* em 2007 postulam que, historicamente e popularmente, a obesidade vem sendo considerada um critério para que se estabeleça a correlação com o diagnóstico de hipotireoidismo. De fato, a ampla variação observada no gasto energético basal entre pacientes portadores de hipotireoidismo e de hipertireoidismo denota a complexa inter-relação entre os hormônios tireoidianos e os mecanismos de controle metabólico. Os autores ressaltam, entretanto, que o tratamento do hipotireoidismo subclínico não exerce uma influência significativa sobre o peso corporal, enquanto durante o tratamento do hipotireoidismo clínico a perda de peso possa ser esperada, porém, habitualmente, esta redução não excede 10% do peso corporal. Outro estudo realizado, envolvendo 30 pacientes portadores de hipotireoidismo primário, demonstrou que o tratamento adequado do hipotireoidismo associou-se a uma modesta, porém significativa redução do peso corporal, em torno de 2,8kg (SANCHEZ *et al.*, 2004).

No presente estudo, não foi possível observar uma redução percentual estatisticamente significativa do peso corporal e do IMC após 12 meses de tratamento com levotiroxina no grupo total de 35 pacientes portadores de hipotireoidismo primário. De forma contrária, houve um aumento não estatisticamente significativo no peso corporal médio de 71,24kg (basal) para 72,27kg (12 meses) e no IMC médio de 28,25 kg/m<sup>2</sup> (basal) para 28,54 kg/m<sup>2</sup> (12 meses). Estes resultados ratificam a observação de que a influência exercida pelo tratamento do hipotireoidismo primário sobre o peso corporal e o IMC é sutil e sugere que diversos fatores adjuvantes possam contribuir, de

forma mais intensa e significativa, na determinação do peso corporal e do IMC nestes pacientes.

Durante o tratamento do hipotireoidismo primário, o grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 0,4 – 2,0 mUI/L (grupo 1) não apresentou uma variação percentual significativamente diferente no peso corporal e no IMC se comparado ao grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 2,0 – 4,0 mUI/L (grupo 2), após 12 meses de acompanhamento com TSH sérico estável.

Desta forma, pode-se comprovar que ambos os grupos não apresentaram um efeito benéfico da terapia com levotiroxina na redução do peso corporal e do IMC. Conclui-se que, em relação ao peso corporal e ao IMC, o atual estudo não detectou evidências clínicas significativas para fomentar a proposta de redução dos valores de referência do TSH sérico como alvo terapêutico durante o tratamento do hipotireoidismo primário.

#### e) Composição corporal

Os hormônios tireoidianos induzem tanto a lipólise como a lipogênese. Os efeitos dos hormônios tireoidianos sobre a lipogênese decorrem de uma estimulação da expressão de genes que codificam as enzimas e proteínas lipogênicas. Igualmente, os hormônios tireoidianos intensificam a ação lipolítica exercida pelas catecolaminas. O hipotireoidismo, por sua vez, correlaciona-se com uma redução na lipogênese e simultaneamente na lipólise. Aparentemente isto resulta de uma redução da sensibilidade tecidual ao estímulo catecolaminérgico e de um aumento da sensibilidade dos adipócitos aos efeitos da insulina (MARIASH, 1998).

Até o momento, poucos estudos populacionais avaliaram a relação entre a distribuição da gordura corporal e a função tireoidiana. Wolf *et al.* (1996) estudaram pacientes submetidos à tireoidectomia total que se encontravam em hipotireoidismo clínico e os compararam a um grupo controle saudável. Os autores observaram que os pacientes em hipotireoidismo apresentavam um aumento no percentual de gordura

corporal com redução da massa magra corporal total. De forma contrária, o estudo de Tagliaferri *et al.* (2001) avaliou 108 pacientes obesos com hipotireoidismo subclínico e 131 pacientes obesos, sem disfunção tireoidiana, pareados para sexo, idade, IMC, com função tireoidiana normal. Nesse estudo, não foram detectadas diferenças significativas na composição corporal entre pacientes portadores de hipotireoidismo e controles saudáveis.

No atual estudo, não foi realizada uma avaliação criteriosa da ingestão calórica e do grau de gasto energético exercido pelos pacientes, porém, conforme orientados, os pacientes mantiveram suas atividades habituais durante os 12 meses de seguimento. Neste grupo de pacientes, a análise da composição corporal possibilitou demonstrar uma elevação percentual estatisticamente significativa do percentual de gordura corporal com manutenção da massa gorda corporal total após 12 meses de tratamento com levotiroxina no grupo total de 35 pacientes portadores de hipotireoidismo primário. Observou-se, no grupo total, uma redução estatisticamente significativa da massa magra corporal total após 6 meses de tratamento. Esta observação não se manteve após os 12 meses de seguimento. O estudo de Sanchez *et al.* em 2004, apresentou resultados semelhantes aos obtidos na presente pesquisa. Nesse trabalho, os autores avaliaram a composição corporal, através de DXA, em pacientes portadores de hipotireoidismo primário (n=30) e analisaram as modificações obtidas na composição corporal após 2 meses de tratamento com levotiroxina e normalização da função tireoidiana (n=18). Demonstrou-se que o tratamento do hipotireoidismo associou-se a uma redução estatisticamente significativa da massa magra corporal total, manutenção da massa gorda corporal total e elevação do percentual de gordura corporal.

A redução na massa magra total observada nesta pesquisa e no estudo de Sanchez *et al.* (2004) pode ser explicada anatomicamente através de análises ultraestruturais que demonstram uma redução na área de fibras de colágeno tipo I, associada à perda de líquidos e glicosaminoglicanos (mixedema), obtidos pela normalização da função tireoidiana frente a adequada terapia com levotiroxina durante o tratamento do hipotireoidismo primário (KHALEELI, 1983).

Apresentando resultados contrários a estas evidências, um recente estudo prospectivo e randomizado acompanhou 37 mulheres com bócio nodular durante 12 meses. As pacientes foram divididas em 2 grupos: sem tratamento (n=17) e com tratamento (n=20). As pacientes tratadas receberam uma dose de levotiroxina suficiente para manter o TSH sérico em um nível normal-baixo. Os autores não detectaram diferenças significativas na composição corporal entre os 2 grupos avaliados (DUBOIS *et al.*, 2008). De fato, no presente estudo, durante o tratamento do hipotireoidismo primário, o grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 0,4 – 2,0 mUI/L não apresentou uma variação percentual significativamente diferente da massa magra corporal total, da massa gorda corporal total e do percentual de gordura corporal quando comparado ao grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 2,0 – 4,0 mUI/L, após 12 meses de acompanhamento com TSH sérico estável. Desta forma, observa-se que as modificações de composição corporal detectadas durante o tratamento de pacientes portadores de hipotireoidismo primário, aparentemente não são reproduzidas frente a pequenas variações nos níveis séricos de TSH.

Portanto, conclui-se que, em relação à composição corporal, o presente estudo não detectou evidências para fomentar a proposta de redução dos valores de referência do TSH sérico como alvo terapêutico durante o tratamento do hipotireoidismo primário.

#### f) Densidade mineral óssea

Sabe-se que os hormônios tireoidianos exercem um efeito duplo sobre a massa óssea e sua ação ocorre através de receptores nucleares do tipo alfa presentes nas células ósseas osteoblásticas e osteoclásticas. Níveis fisiológicos de hormônios tireoidianos são necessários para uma maturação óssea adequada.

Estudos *in vitro* demonstram que o excesso de hormônio tireoidiano promove uma supressão na diferenciação dos osteoblastos, um aumento na atividade de osteoblastos maduros e um estímulo indireto da atividade osteoclástica via citocinas e fatores de crescimento (OHISHI *et al.*, 1994). Desta forma, o excesso de hormônios

tireoidianos, associa-se a um remodelamento ósseo acelerado com uma resultante perda de massa óssea, afetando de forma mais intensa o osso cortical do que o osso trabecular (TOH *et al.*, 1985). O TSH pode igualmente afetar diretamente o remodelamento ósseo, interagindo com receptores específicos expressos pelas células ósseas (receptores de TSH) e atuando diretamente como um inibidor do remodelamento ósseo. Sugere-se que os efeitos negativos sobre a massa óssea nos pacientes com hipertireoidismo podem ser mediados também pela deficiência de TSH sérico, além da clássica ação exercida pelo excesso de hormônios tireoidianos (ABE *et al.*, 2003).

Com o objetivo de avaliar melhor a relação entre o TSH sérico e o remodelamento ósseo e de determinar se uma redução no grau de supressão do TSH sérico é benéfica para a massa óssea, um estudo prospectivo foi realizado por Guo *et al.* (1997) envolvendo 64 mulheres na pós-menopausa. Os autores alocaram as pacientes em 3 grupos: TSH normal (n= 23), TSH supresso (n=18), TSH supresso em terapia com doses supra-fisiológicas de levotiroxina para tratamento de câncer de tireóide (n=23). Concluiu-se que o remodelamento ósseo está inversamente correlacionado com o TSH sérico e que uma redução no grau de supressão do TSH esteve associada a uma redução no grau de remodelamento ósseo e a um aumento na densidade mineral óssea, durante 2 anos de acompanhamento.

Como a prevalência do hipotireoidismo primário aumenta com a idade, o tratamento com levotiroxina também se torna mais freqüente em indivíduos idosos, podendo cursar com uma aceleração do processo de osteoporose característico da idade, principalmente quando administrada em doses excessivas (NUOVO *et al.*, 1995).

Nesta investigação não foi possível observar variações estatisticamente significativas na densidade mineral óssea em coluna lombar, fêmur total e colo de fêmur após 12 meses de tratamento com levotiroxina no grupo total de 35 pacientes portadores de hipotireoidismo primário. Durante o tratamento do hipotireoidismo primário, o grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 0,4 – 2,0 mUI/L, não apresentou uma variação percentual significativamente diferente na densidade mineral óssea em coluna lombar, fêmur total e colo de fêmur quando



comparado ao grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 2,0 – 4,0 mUI/L, após 12 meses de acompanhamento com TSH sérico estável.

Dados da literatura são contrários em relação a esta observação. Uma meta-análise realizada em 1996 por Uzzan *et al.* demonstrou que a terapia de reposição de hormônios tireoidianos, com a manutenção de níveis de TSH sérico considerados laboratorialmente normais, associou-se a uma perda óssea significativa em quadril e coluna lombar no grupo de mulheres na pré-menopausa. Os autores especulam que, mesmo em indivíduos com função tireoidiana considerada laboratorialmente normal, os hormônios tireoidianos possam exercer um efeito negativo, dose-dependente, sobre a massa óssea. Por sua vez, Kim *et al.* (2006) realizaram um estudo transversal com o objetivo de correlacionar os níveis de TSH sérico com a densidade mineral óssea de 3.172 mulheres coreanas saudáveis na pós-menopausa. Os autores demonstraram que as mulheres com TSH sérico normal-baixo (0,5 – 1,1 mUI/L) apresentavam uma densidade mineral óssea significativamente menor em coluna lombar e colo de fêmur do que mulheres com TSH sérico normal-alto (2,8 – 5,0 mUI/L). Extrapolando estes dados para a determinação do risco de fraturas, os autores demonstraram que as mulheres com TSH sérico normal-baixo apresentavam um risco 2 vezes maior de fraturas do que as mulheres com TSH sérico normal-alto. Apesar de ser um estudo transversal, estes resultados sugerem que níveis de TSH sérico normais-baixos podem não ser fisiológicos para mulheres na pós-menopausa e que, durante o tratamento do hipotireoidismo, podem não ser um alvo terapêutico adequado por estarem potencialmente associados a uma maior propensão à perda de massa óssea.

Desta forma, observa-se que os resultados dos estudos da literatura que demonstram os efeitos negativos sobre a massa óssea, detectados frente a pequenas variações nos níveis séricos de TSH não foram reproduzidas no presente estudo. Estes resultados controversos podem ser explicados pela descrição de Biondi *et al.* (2008). Eles sugerem que os efeitos negativos dos hormônios tireoidianos sobre a massa óssea estão diretamente relacionados ao grau e ao tempo de supressão do TSH sérico, ao sexo e à idade dos pacientes, além da presença de outros fatores de risco para perda de massa óssea.

Os resultados do presente estudo possibilitam concluir que, em relação à densidade mineral óssea, este estudo não detectou evidências para fomentar ou refutar a proposta de redução dos valores de referência do TSH sérico como alvo terapêutico durante o tratamento do hipotireoidismo primário.

Como conclusão, por meio do presente estudo, não foi possível estabelecer evidências clínicas claras e robustas passíveis de ratificar dados da literatura atual que sugerem reduzir o limite superior de normalidade do TSH sérico durante a monitorização do tratamento do hipotireoidismo primário. Entretanto, estes resultados corroboram a recomendação de diversas autoridades no assunto que recomendam cautela na análise das evidências científicas e trazem a incitação para que as observações obtidas no presente estudo sejam reproduzidas em pesquisas mais amplas, multicêntricas e randomizadas. Desta forma, poder-se-á estabelecer com precisão o real e ideal intervalo de normalidade do TSH sérico durante a monitorização do tratamento do hipotireoidismo primário, através do qual o paciente possa manter-se em um estado completo de bem-estar físico e mental. Assim, este estudo proporciona um pequeno passo no avanço científico do tratamento e seguimento desta prevalente enfermidade, questionando as atuais mudanças de paradigmas propostas pela literatura e sugerindo que, no futuro, provavelmente a melhor perspectiva na monitorização adequada do tratamento do hipotireoidismo primário seja a determinação individualizada do alvo terapêutico ideal do TSH sérico para cada grupo de pacientes, de acordo com critérios epidemiológicos, clínicos e psicológicos.

## 7 CONCLUSÕES

1. O tratamento do hipotireoidismo primário associou-se a uma redução percentual estatisticamente significativa dos níveis de colesterol total durante os 12 meses de acompanhamento com TSH estável em relação ao tempo de diagnóstico.
2. O tratamento do hipotireoidismo primário associou-se a uma redução percentual estatisticamente significativa dos níveis de LDL colesterol durante os 12 meses de acompanhamento com TSH estável em relação ao tempo de diagnóstico.
3. O tratamento do hipotireoidismo primário associou-se a uma redução percentual estatisticamente significativa dos níveis de triglicerídios durante os 12 meses de acompanhamento com TSH estável em relação ao tempo de diagnóstico.
4. O tratamento do hipotireoidismo primário associou-se a uma redução percentual estatisticamente significativa dos níveis de CPK durante os 12 meses de acompanhamento com TSH estável em relação ao tempo de diagnóstico.
5. O tratamento do hipotireoidismo primário associou-se a uma elevação percentual estatisticamente significativa do gasto energético basal em relação à massa magra corporal durante 12 meses de acompanhamento com TSH estável em relação ao tempo de diagnóstico.
6. O tratamento do hipotireoidismo primário associou-se a uma redução estatisticamente significativa da massa magra corporal total após 6 meses de acompanhamento com TSH estável em relação ao tempo de diagnóstico.
7. O tratamento do hipotireoidismo primário associou-se a uma elevação percentual estatisticamente significativa do percentual de gordura corporal durante 12 meses de acompanhamento com TSH estável em relação ao tempo de diagnóstico.
8. O tratamento do hipotireoidismo não se associou à variações estatisticamente significativas na análise do peso, IMC e densidade mineral óssea durante 12 meses de acompanhamento com TSH estável em relação ao tempo de diagnóstico.
9. Durante o tratamento do hipotireoidismo primário, o grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 0,4 – 2,0 mUI/L apresentou uma menor

elevação percentual dos valores de colesterol total sérico do que o grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 2,0 – 4,0 mUI/L, durante os 12 meses de acompanhamento com TSH estável.

10. Durante o tratamento do hipotireoidismo primário, o grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 0,4 – 2,0 mUI/L apresentou um maior aumento percentual do gasto energético basal do que o grupo de pacientes mantidos com níveis séricos de TSH entre 2,0 – 4,0 mUI/L, durante os 12 meses de acompanhamento com TSH estável.
11. Não foram demonstradas variações percentuais estatisticamente significativas em se comparando o grupo de pacientes mantidos com TSH sérico normal-baixo (0,4 – 2,0 mUI/L) com o grupo de pacientes mantidos com TSH sérico normal-alto (2,0 – 4,0 mUI/L), na análise do peso, IMC, densidade mineral óssea, composição corporal, CPK, HDL colesterol, LDL colesterol e triglicerídios.
12. Apesar dos pacientes mantidos com TSH normal-baixo apresentarem maior aumento do gasto energético basal em comparação com pacientes mantidos com TSH normal-alto, o presente estudo não demonstra evidências clínicas significativas que justifiquem a recomendação da redução do limite superior de normalidade do TSH sérico atualmente adotado para o acompanhamento do hipotireoidismo primário.
13. Novos estudos de larga-escala são necessários para elucidar e, até mesmo, individualizar, o alvo terapêutico ideal do TSH sérico durante o tratamento do hipotireoidismo primário.

## REFERÊNCIAS

- ABE, E. *et al.* TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. **Cell**, Estados Unidos, v. 17, n. 115(2), p. 151-162, 2003.
- AHIMA, R.S. *et al.* Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. **Nature**, Estados Unidos, v. 18, n. 382 (6588), p. 250-252, 1996.
- AIN, K. B. *et al.* Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. **Thyroid**, Estados Unidos, v. 3, n. 2, p. 81-85, 1993.
- AL-ADSANI, H.; HOFFER, J.; SILVA, J.E. Resting Energy Expenditure is Sensitive to Small Dose Changes in Patients on Chronic Thyroid Hormone Replacement. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 82, n. 4, p. 1118-1125, 1997.
- ANDERSEN, S. *et al.* Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 87, n. 3, p. 1068-1072, 2002.
- BAKKER, S.J. *et al.* The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 86, n. 3, p. 1206-1211, 2001.
- BALOGH, Z. *et al.* Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. **Thyroid**, Estados Unidos, v. 13, n. 1, p. 3-126, 2003.
- BAUER, D.C. *et al.* Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone - Study of Osteoporotic Fractures Research Group. **Ann Intern Med**, Estados Unidos, v. 134, n. 7, p. 561-168, 2001.
- BEYER, I.W. *et al.* Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. **Thyroid**, Estados Unidos, v. 8, n. 11, p. 1029-1031, 1998.

BINDELS, A.J. *et al.* The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? **Clin Endocrinol (Oxf.)**, Inglaterra, v. 50, n. 2, p. 217-220, 1999.

BIONDI, B. *et al.* Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. **Eur J Endocrinol**, Inglaterra, v. 152, n. 1, p. 1-9, 2005.

BIONDI, B.; COOPER, D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. **Endocr Rev**, Estados Unidos, v. 29, n. 1, p. 76-131, 2008.

BJORO, T. *et al.* Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT). **Eur J Endocrinol**, Inglaterra, v. 143, n. 5, p. 639-647, 2000.

BRABANT, G. *et al.* Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? **Eur J Endocrinol**, Inglaterra, v. 154, n. 5, p. 633-637, 2006.

BRANDÃO, C.M.A. *et al.* Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, p. 107-112, 2009.

CANARIS, G.J. *et al.* The Colorado thyroid disease prevalence study. **Arch Intern Med**, Estados Unidos, v. 160, n. 4, p. 526-534, 2000.

CAPPOLA, A.R.; LADENSON, P.W. Hypothyroidism and atherosclerosis. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 88, n. 6, p. 2438-2444, 2003.

CARR, D. *et al.* Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotropin releasing hormone test using a sensitive thyrotropin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. **Clin Endocrinol**, Inglaterra, v. 28, p. 325-333, 1988.

CENCI, M.C.P.; REUTERS, V.S. Disfunção tireoidiana subclínica. In: GUEDES, E.P.; MOREIRA, R.O.; BENCHIMOL, A.K. **Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Rubio, 2006. p. 183-189.

CHAN, J.L. *et al.* The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. **J Clin Invest**, Estados Unidos, v. 111, n. 9, p. 1409-1421, 2003.

COOPER, D.S. Clinical Practice. Subclinical hypothyroidism. **N Engl J Med**, Estados Unidos, v. 26, n. 345 (4), p. 260-265, 2001.

DANESE, M.D. *et al.* Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 85, n. 9, p. 2993-3001, 2000.

DAVIES, T.F. *et al.* Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. **J Clin Invest**, Estados Unidos, v. 115, n. 8, p. 1972-1983, 2005.

DE WHALLEY, P. Do abnormal thyroid stimulating hormone level values result in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice. **Br J Gen Pract**, Inglaterra, v. 45, n. 391, p. 93-95, 1995.

DE PERGOLA, G. *et al.* Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. **Clin Endocrinol (Oxf)**, Inglaterra, v. 67, n. 2, p. 265-269, 2007.

DIAMOND, T.; NERY, L.; HALES, I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 72, n. 6, p. 1184-1188, 1991.

DONIACH, D. Hashimoto's thyroiditis and primary myxoedema viewed as separate entities. **Eur J Clin Invest**, Inglaterra, v. 11, n. 4, p. 245-247, 1981.

DUBOIS, S. *et al.* Thyroxine therapy in euthyroid patients does not affect body composition or muscular function. **Thyroid**, Estados Unidos, v. 18, n. 1, p. 13-19, 2008.

DVORÁKOVÁ, M. *et al.* Relationship between pituitary-thyroid axis hormones and anthropometric parameters in Czech adult population. **Physiol Res**, República Tcheca, v. 57, p. 127-134, 2008.

FATOURECHI, V. Upper limit of normal serum thyroid-stimulating hormone: a moving and now an aging target? **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 92, n. 12, p. 4560-4562, 2007.

GHARIB, H. *et al.* Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 90, n. 1. p. 581-585, 2005.

GUSSEKLOO, J. *et al.* Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. **JAMA**, Estados Unidos, v. 292, n. 21, p.2591-2599, 2004.

GUO, C.Y.; WEETMAN, A.P.; EASTELL, R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. **Clin Endocrinol (Oxf)**, Inglaterra, v. 46, n. 3, p. 301-307, 1997.

HAMILTON, T.E. *et al.* Thyrotropin levels in a population of clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 93, n. 4, p. 1224-1230, 2008.

HAUGEN, B.R. When Isn't The TSH Normal And Why? Clinical Implications and Causes. In: **12<sup>th</sup> Annual Meeting Of The American Association Of Clinical Endocrinologists**, San Diego, CA, 2003.

HEIMBERG, M.; OLUBADEWO, J.O.; WILCOX, H.G. Plasma lipoproteins and regulation of hepatic metabolism of fatty acids in altered thyroid states. **Endocr Rev**, Estados Unidos, v. 6, n. 4, p. 590-60, 1985.

HEKIMSOY, Z.; OKTEM, I.K. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. **Endocr Res**, Estados Unidos, v. 31, n. 3, p. 171-175, 2005.

HOLLOWELL, J.G. *et al.* Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES III). **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 87, n. 2, p. 489-499, 2002.



HUESTON, W.J.; PEARSON, W.S. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. **Ann Fam Med**, Estados Unidos, v. 2, n. 4, p. 351-355, 2004.

INECK, B.A.; NG, T.M. Effects of subclinical hypothyroidism and its treatment on serum lipids. **Ann Pharmacother**, Estados Unidos, v. 37, n. 5, p. 725-730, 2003.

THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY. ISCD official positions. **J Clin Densitom**, Estados Unidos, v. 7, n. 1, 2004.

JOHNSTONE, A.M. *et al.* Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. **Am J Clin Nutr**, Estados Unidos, v. 82, n. 5, p. 941-948, 2005.

KANAYA, A.M. *et al.* Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. **Arch Intern Med**, Estados Unidos, v. 162(7), p. 773-779, 2002.

KHALEELI, A.A. *et al.* Muscle morphology and metabolism in hypothyroid myopathy: effects of treatment. **J Clin Pathol**, Inglaterra, v. 36, p. 519-526, 1983.

KIM, D.J. *et al.* Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. **Clin Endocrinol**, Estados Unidos, v. 64, p. 86-90, 2006.

KLEE, G.G.; HAY I.D. Biochemical testing of thyroid function. **Endocrinol Metab Clin North Am**, Estados Unidos, v. 26, n. 4, p. 763-775, 1997.

KLEIN, I.; OJAMAA, K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. **N Engl J Med**, Estados Unidos, v. 344 (7), p. 501-509, 2001.

KNUDSEN, N. *et al.* Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 90, n. 7, p. 4019-4024, 2005.

KOK, P. *et al.* Spontaneous diurnal thyrotropin secretion is enhanced in proportion to circulating leptin in obese premenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 90, n. 11, p. 6185-6191, 2005.

KRATZSCH, J. *et al.* New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. **Clin Chem**, Alemanha, v. 51, n. 8, p. 1480-1486, 2005.

KVETNY, J. *et al.* Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. **Clin Endocrinol**, Estados Unidos, v. 61, n. 2, p. 232-238, 2004.

LADENSON, P.W. *et al.* American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. **Arch Int Med**, Estados Unidos, v. 160, n. 11, p. 1573-1575, 2000.

LAKATOS, P. Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone? **Calcif Tissue Int**, Estados Unidos, v. 73, p. 205-209, 2003.

LARSEN, P.R. *et al.* Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: LARSEN, P.R. *et al.* **Williams Textbook of Endocrinology**. Philadelphia: Sauders, 2003. p. 331-374.

LARSEN, P.R.; BAXTER, J.D. Cardiovascular and metabolic issues in patients with thyroid dysfunction will be highlighted at the Fifth Anniversary of ATA Spring Meetings in March 2008. **Thyroid**, Estados Unidos, v. 18, n. 2, p. 101, 2008.

LEESE, G.P. *et al.* Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS). **Clin Endocrinol (Oxf)**, Inglaterra, v. 68, n. 2, p. 311-316, 2008.

MAGNER, J.A. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. **Endocr Rev**, Estados Unidos, v. 11, n. 2, p. 354-385, 1990.

MANJI, N. *et al.* Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. **Clin Endocrinol (Oxf)**, Inglaterra, v. 64, n. 2, p. 125-128, 2006.

MARIASH, C.N. The thyroid and obesity revisited. **Thyroid Today**, Estados Unidos, v. 19, p. 1-9, 1998.

MARCOCCI, C. *et al.* Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 78, n. 4, p. 818-823, 1994.

MCDERMOTT, M.T.; RIDGWAY, E.C. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 86, n. 10, p. 4585-4590, 2001.

MONZANI, F. *et al.* Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. **Clin Investig**, Alemanha, v. 71, n. 5, p. 367-371, 1993.

NICOLOFF, J.T.; SPENCER, C.A. Clinical review 12: The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 71, n. 3, p. 553-558, 1990.

NUOVO, J. *et al.* Excessive thyroid hormone replacement therapy. **J Am Board Fam Pract**, Estados Unidos, v. 8, n. 6, p. 435-439, 1995.

OHISHI, K. *et al.* Thyroid hormone suppresses the differentiation of osteoprogenitor cells to osteoblasts but enhances functional activities of mature osteoblasts in cultured rat calvaria cells. **J Cell Physiol**, Estados Unidos, v. 161, n. 3, p. 544-552, 1994.

OPPENHEIMER, J.H. *et al.* Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis, and thermogenesis in the rat. **J Clin Invest**, Estados Unidos, v. 87, n. 1, p. 125-132, 1991.

PANICKER, V. *et al.* Heritability of serum TSH, free T4 and free T3 concentrations: a study of a large UK twin cohort. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 68, n. 4, p. 652-659, 2008.

PANTAZI, H.; PAPAPETROU, P.D. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 85, n. 3, p. 1099-1106, 2000.

PINCHERA, A. Subclinical thyroid disease: to treat or not to treat? **Thyroid**, Estados Unidos, v. 15, p. 1-2, 2005.

PLUMMER, WA. Body weight in spontaneous myxedema. **Trans Am Assoc Study Goiter**, Estados Unidos, p. 88-98, 1940.

PORTMANN, L.; GIUSTI, V. Obesity and hypothyroidism: myth or reality? **Rev Med Suisse**, França, v. 4, n. 3 (105), p. 859-862, 2007.

SÁNCHEZ, A. *et al.* Body composition of patients with primary hypothyroidism evaluated by dual-energy x-ray absorptiometry and its changes after treatment with levo-thyroxine. **The Endocrinologist**, Estados Unidos, v. 14, p. 321-327, 2004.

SARAVANAN, P. *et al.* Psychological well-being in patients on “adequate” doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. **Clin Endocrinol**, Inglaterra, v. 57, n. 5, p. 577-585, 2002.

SAWIN, C.T. *et al.* Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. **N Engl J Med**, Estados Unidos, v. 331, p. 1249-1252, 1994.

SHEPPARD, M.C.; HOLDER, R.; FRANKLYN, J.A. Levothyroxine treatment and occurrence of fracture of the hip. **Arch Intern Med**, Estados Unidos, v. 162, n. 3, p. 338-343, 2002.

SILVA, J.E. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. **Thyroid**, Estados Unidos, v. 5, n. 6, p. 481-492, 1995.

SINGER, P.A. *et al.* Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. **JAMA**, Estados Unidos, v. 273, n. 10, p. 808-812, 1995.

SOLOMON, B.L.; WARTOFSKY, L.; BURMAN, K.D. Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. **Thyroid**, Estados Unidos, v. 3, n. 1, p. 17-23, 1993.

SOWERS, M.; *et al.* Thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations and menopausal status in women at mid-life: SWAN. **Clin Endocrinol (Oxf)**, Inglaterra, v. 58, n. 3, p. 340-347, 2003.

SPENCER, C.A. *et al.* Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 70, n. 2, p. 453-460, 1990.

SPENCER, C.A. *et al.* Interlaboratory/ intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH. **Clin Chem**, Estados Unidos, v. 41, n. 3, p. 367-374, 1995.

SPENCER, C.A.; TAKEUCHI, M.; KAZAROSYAN, M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. **Clin Chem**, Estados Unidos, v. 42, n. 1, p. 140-145, 1996.

SURKS, M.I. *et al.* Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. **JAMA**, Estados Unidos, v. 291, n. 2, p. 228-238, 2004.

SURKS, M.I.; GOSWAMI, G.; DANIELS, G.H. Controversy in clinical endocrinology: the thyrotropin reference range should remain unchanged. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 90, n. 9, p. 5489-5496, 2005.

TAGLIAFERRI, M. *et al.* Subclinical hypothyroidism in obese patients: relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition, and lipid profile. **Obes Res**, Estados Unidos, v. 9, n. 3, p. 196-201, 2001.

TEIXEIRA, P. de F. *et al.* Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. **Transl Res**, Estados Unidos, v. 151, n. 4, p. 224-231, 2008.

TOFT, A.D. Thyroxine therapy. **N Engl J Med**, Estados Unidos, v. 331, p. 174-180, 1994.

TOH, S.H.; CLAUNCH, B.C.; BROWN, P.H. Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. **Arch Intern Med**, Estados Unidos, v. 145, n. 5, p. 883-886, 1985.

TUNBRIDGE, W.M. *et al.* The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. **Clin Endocrinol (Oxf)**, Inglaterra, v. 7, n. 6, p. 481-493, 1977.

UZZAN, B. *et al.* Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 81, n. 12, p. 4278-4289, 1996.

VANDERPUMP, M.P. *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. **Clin Endocrinol**, Inglaterra, v. 43, p. 55-68, 1995.

VESTERGAARD, P. *et al.* Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism. **Thyroid**, Estados Unidos, v. 10, n. 4, p. 341-348, 2000.

VILAR, L. *et al.* Interpretação dos testes de função tireoidiana. In: AZEVEDO, M. *et al.* **Endocrinologia Clínica**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 219-231.

WALSH, J.P. *et al.* Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. **Clin Endocrinol**, Inglaterra, v. 63, p. 670-675, 2005.

WALSH, J.P. *et al.* Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 91, n.7, p. 2624-2630, 2006.

WARTOFSKY, L.; DICKEY, R.A. Controversy in clinical endocrinology: the evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. **J Clin Endocrinol Metab**, Estados Unidos, v. 90, n. 9, p. 5483-5488, 2005.

WEETMAN, A.P. Grave's disease 1835-2002. **Horm Res**, Suíça, v. 59, n. 1, p. 114-118, 2003.

WOLF, M.; WEIGERT, A.; KREYMANN, G. Body composition and energy expenditure in thyroidectomized patients during short-term hypothyroidism and thyrotropin-suppressive therapy. **Eur J Endocrinol**, Inglaterra, v. 134, n. 2, p. 168-173, 1996.

## APÊNDICE 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você tem um tipo de doença denominado de hipotireoidismo e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS EFEITOS DO TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO FRENTE AO PERFIL LIPÍDICO, METABOLISMO MÚSCULO-ESQUELÉTICO, GASTO ENERGÉTICO BASAL, PESO, IMC, COMPOSIÇÃO CORPORAL E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA ENTRE PACIENTES MANTIDOS COM NÍVEIS DE TSH SÉRICO NORMAL-ALTO E NORMAL-BAIXO”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.

A levotiroxina (Puran T4®) é a medicação usada para tratar o hipotireoidismo e já está bem estudada, em uso no Brasil há mais de 50 anos, em doses que variam de pessoa para pessoa. A dose certa para cada indivíduo é determinada através da avaliação clínica e de exames de sangue.

O objetivo deste estudo é determinar se uma dose maior da medicação proporciona maior benefício ao paciente, como maior perda de peso e diminuição do colesterol. Outro objetivo é quantificar outros efeitos da medicação, como diminuição da densidade mineral óssea e redução da gordura corporal.

Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer exames de sangue, exame de calorimetria, exame de densitometria óssea e exame de avaliação da composição corporal e consultas médicas frequentes.

Como em qualquer tratamento você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados à coleta de sangue. Também pode haver desconforto decorrente do tratamento com levotiroxina tais como insônia, desconforto abdominal, queda de cabelo, tremor e palpitação. Estes sintomas podem acontecer a qualquer paciente em tratamento com levotiroxina e desaparecem com a diminuição da dose, se necessário.

Os riscos que envolvem o seu tratamento podem ser: elevação dos hormônios tireoidianos, que voltam ao normal ao diminuir a dose da medicação.

Para tanto você deverá comparecer no Hospital de Clínicas para consulta médica de acompanhamento (mensalmente durante 12 meses), realizar exames de laboratório (coleta de sangue mensalmente e depois trimestralmente por 12 meses) e realizar exame de calorimetria, de densitometria óssea e de avaliação da composição corporal (no início, com 6 meses e com 12 meses de tratamento). A densitometria óssea e a avaliação da composição corporal serão realizadas no Centro de Estudos em Reumatologia do Hospital de Clínicas conforme agendamento específico (no início, com 6 meses e com 12 meses de tratamento). O exame de calorimetria será realizado no Serviço de Nutrição do Hospital de Clínicas conforme agendamento específico (no início, com 6 meses e com 12 meses de tratamento).

A médica (Dra. Anke Boevig, telefone: 41 9957-1424) poderá ser contatada e é a responsável pelo seu tratamento, fazendo o acompanhamento através de consultas médicas, conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.



Está garantido seu acesso a todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo. A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio H.C. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, \_\_\_\_\_ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo para o qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

---

Assinatura do paciente

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Assinatura do pesquisador

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## APÊNDICE 2

### INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Nome: _____	Registro: _____	DN: _____	Sexo: Masculino/Feminino
Telefone: _____	Estatura: _____	Peso: _____	IMC: _____

<b>Etiologia Hipotireodismo</b> 1. Hashimoto 2. Pós-DTI <sup>131</sup> 3. Pós-DAT 4. Pós-cirurgia	<b>Data do diagnóstico:</b> _____ <b>TSH no diagnóstico:</b> _____ <b>T4L no diagnóstico:</b> _____ <b>T3 no diagnóstico:</b> _____ <b>Crterios I/E:</b> sim ( ) não ( )	<b>Dças associadas:</b> _____ <b>Medicações:</b> _____ _____ _____ _____
---	--	--

<b>Screening ( __/__/__ )</b>  CT: ____ TGs: ____ HDL: ____ LDL: ____ TSH: ____ T4L: ____ T3: ____ CPK: ____ Peso: ____ IMC: ____ DMO, composiçaõ corporal, calorimetria. G1 ( ) G2 ( ) Iniciar LT4. Dose ____ mcg/dia.	30 dias após LT4 Dose: ____mcg/dia TSH: ____ T4L: ____ 60 dias após LT4 Dose: ____mcg/dia TSH: ____ T4L: ____ 90 dias após LT4 Dose: ____mcg/dia TSH: ____ T4L: ____ 120 dias após LT4 Dose: ____mcg/dia TSH: ____ T4L: ____ 150 dias após LT4 Dose: ____mcg/dia TSH: ____ T4L: ____ 180 dias após LT4 Dose: ____mcg/dia TSH: ____ T4L: ____
---	---

<b>T zero ( __/__/__ )</b>  CT: ____ TGs: ____ HDL: ____ LDL: ____ TSH: ____ T4L: ____ T3: ____ CPK: ____ Peso: ____ IMC: ____  Dose LT4: ____ mcg/dia. Alterada dose LT4 para ____ mcg/dia.	<b>T3: 3 meses ( __/__/__ )</b>  CT: ____ TGs: ____ HDL: ____ LDL: ____ TSH: ____ T4L: ____ T3: ____ CPK: ____ Peso: ____ IMC: ____  Dose LT4: ____ mcg/dia. Alterada dose LT4 para ____ mcg/dia.
---	--

**T6: 6 meses ( \_\_/\_\_/\_\_ )**

CT: \_\_\_\_ TGs: \_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_ LDL: \_\_\_\_

TSH: \_\_\_\_ T4L: \_\_\_\_ T3: \_\_\_\_

CPK: \_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_

DMO, composição corporal, calorimetria.

DoseLT4: \_\_\_\_ mcg/dia.

Alterada dose LT4 para \_\_\_\_ mcg/dia.

**T9: 9 meses ( \_\_/\_\_/\_\_ )**

CT: \_\_\_\_ TGs: \_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_ LDL: \_\_\_\_

TSH: \_\_\_\_ T4L: \_\_\_\_ T3: \_\_\_\_

CPK: \_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_

DoseLT4: \_\_\_\_ mcg/dia.

Alterada dose LT4 para \_\_\_\_ mcg/dia.

**T12: 12 meses ( \_\_/\_\_/\_\_ )**

CT: \_\_\_\_ TGs: \_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_ LDL: \_\_\_\_

TSH: \_\_\_\_ T4L: \_\_\_\_ T3: \_\_\_\_

CPK: \_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_

DMO, composição corporal, calorimetria.

DoseLT4: \_\_\_\_ mcg/dia.

Alterada dose LT4 para \_\_\_\_ mcg/dia.

**Anotações:**

### APÊNDICE 3

#### VALORES INDIVIDUAIS DAS CARACTERÍSTICAS BASAIS

G1	PACIENTE	SEXO (M/F)	IDADE (ANOS)	PESO (Kg)	IMC (Kg/m2)	ETIOLOGIA
	1	F	58	56,3	22,6	HASHIMOTO
	2	F	45	64,4	29,8	HASHIMOTO
	3	F	45	64,9	28	HASHIMOTO
	4	F	28	81,2	28	HASHIMOTO
	5	F	53	71	28,5	PÓS CIRURGIA
	6	F	34	62,5	22,9	HASHIMOTO
	7	F	46	52	18	PÓS RADIOIODO
	8	F	51	63,5	25,2	HASHIMOTO
	9	F	44	66,1	26,8	HASHIMOTO
	10	F	46	88,8	35	HASHIMOTO
	11	M	57	98,5	32,1	HASHIMOTO
	12	F	33	87,6	34,6	HASHIMOTO
	13	F	55	63	25,9	HASHIMOTO
	14	F	44	65	26,4	HASHIMOTO
	15	F	38	71,5	25	HASHIMOTO
	16	F	55	65,5	25,5	HASHIMOTO
	17	F	38	49	20	HASHIMOTO
	18	F	30	62,1	22,8	PÓS RADIOIODO
	19	F	47	83	29,8	PÓS RADIOIODO
	20	M	72	77,5	28,1	HASHIMOTO
G2	1	F	27	52,8	23,4	PÓS RADIOIODO
	2	F	33	82	31,2	PÓS RADIOIODO
	3	F	39	69,5	29	HASHIMOTO
	4	F	32	68	27,3	HASHIMOTO
	5	M	33	87	25,9	HASHIMOTO
	6	F	31	69	30	HASHIMOTO
	7	F	53	91,7	34,2	PÓS CIRURGIA
	8	F	38	98,5	35	PÓS RADIOIODO
	9	F	32	72,5	29,1	HASHIMOTO
	10	F	44	71,7	28,7	HASHIMOTO
	11	F	48	84	33,4	HASHIMOTO
	12	F	50	54	24,6	HASHIMOTO
	13	F	23	61,5	29,2	HASHIMOTO
	14	F	41	79,5	31,8	HASHIMOTO
	15	F	44	74,5	26,7	HASHIMOTO
	16	M	64	65	22,8	PÓS RADIOIODO
	17	F	42	83,2	33	HASHIMOTO
	18	F	26	62,3	25,6	HASHIMOTO
	19	F	48	85,5	33	HASHIMOTO
	20	F	48	68,5	30,8	PÓS RADIOIODO
	21	F	24	60,4	29,1	HASHIMOTO
	22	F	65	57,5	25	HASHIMOTO

## APÊNDICE 4

### VALORES INDIVIDUAIS DE TSH SÉRICO NO GRUPO 1 (mUI/L)

G1	PACIENTE	TSH					
		BASAL	0M	3M	6M	9M	12M
	1	75	0,9	0,7	1,6	0,5	0,4
	2	41,8	0,4	0,5	0,5	1,2	0,4
	3	54	0,7	0,4	0,6	2,1	1,12
	4	71,7	0,5				
	5	31,2	1,8	2	1	0,5	2
	6	83	0,6	1	1,6	1,3	0,7
	7	75	1,1	0,3	0,5	0,6	0,4
	8	33	1,2	0,4	2	1,7	1,8
	9	75	0,4	0,3	0,4	0,5	0,4
	10	75	0,4	0,4	0,5	1,3	0,42
	11	58	0,9	1,5	1,2	1,2	1,01
	12	237	0,5	1,6	0,4	1,9	1,4
	13	19,6	1	1,1	0,9	0,9	1,6
	14	37,3	0,9	0,9	0,9	1,4	2,1
	15	19,37	0,7	0,8	1	1,1	1,8
	16	16,5	1,8	1,6	1,4	1,9	1,2
	17	47,3	1	0,4	0,4	0,6	0,59
	18	33	0,4	1	1	0,3	0,7
	19	75	0,9	0,4	0,8	1,9	1,6
	20	20,3	1,3	2	1,4	1,1	0,5

## APÊNDICE 5

### VALORES INDIVIDUAIS DE TSH SÉRICO NO GRUPO 2 (mUI/L)

G2	PACIENTE	TSH					
		BASAL	0M	3M	6M	9M	12M
	1	75	4,1	2,3	2,4	4	2,9
	2	27	4	3,8	2,2	3,5	3,9
	3	21,4	2,8	2,6			
	4	19,3	2,1	4,6	2,3		
	5	75	3,7	3,6			
	6	32	2	2,2	2,5	3,8	3,4
	7	22,3	2,1	2,3	4,8	3,7	2,9
	8	71,8	2,6	3,9	3,6	3,8	4,4
	9	75	3,6	4	2,3	3,9	3,6
	10	75	4	2,5	4,2	2,7	2,7
	11	14,3	2,4	3,7	3,3	4,8	3,9
	12	15,8	2,8	3,9	4,9	2,5	3,02
	13	75	2,2				
	14	75	2	4	4,3	3,8	2,6
	15	23	3,1	2,5	2,6	2,8	2,8
	16	48	2,8	2,7	2,8	2,3	3,63
	17	17,5	3,8	2,4	4,1	3,1	4
	18	75	3,7	2,5	4	4,1	3,9
	19	62,6	3	2,3	3,8	2,6	2,7
	20	15,1	2,6	3,9	3,5	3,1	2,03
	21	49,2	2,5				
	22	18,8	2,7				

## APÊNDICE 6

### VALORES INDIVIDUAIS DE T4 LIVRE SÉRICO NO GRUPO 1 (ng/dl)

G1	PACIENTE	T4 LIVRE					
		BASAL	0M	3M	6M	9M	12M
	1	0,78	1,7	1,9	1,9	1,8	1,8
	2	0,54	1,3	1,2	1,2	1,1	1,36
	3	0,53	1,3	1,3	1,5	1,4	1,25
	4	0,62	1,2				
	5	0,82	1,3	1,6	1,5	1,9	1,52
	6	0,56	1,2	1	1,5	1,4	1,8
	7	0,46	1,4	1,7	1,6	1,8	1,37
	8	0,82	1,6	1,4	1,3	1,4	1,43
	9	0,55	1,6	1,8	1,5	1,6	1,8
	10	0,3	1,7	1,3	1,6	1,4	1,65
	11	0,3	1,4	1,6	1,1	1,3	1,55
	12	0,8	1,5	1,4	1,9	1,5	1,39
	13	0,91	1,1	1,2	1,2	1,4	0,9
	14	0,49	1,3	1,1	1,5	1,4	1,34
	15	0,89	1,1	1,3	1,2	1,5	1,26
	16	0,93	1,4	1,6	1,9	1,4	1,59
	17	0,81	1,6	1,8	1,5	1,4	1,33
	18	0,67	1,6	1,5	1,6	1,6	1,8
	19	0,38	1,7	1,9	1	1,8	1,52
	20	0,87	1,5	1,3	1,6	1,6	1,73

## APÊNDICE 7

### VALORES INDIVIDUAIS DE T4 LIVRE SÉRICO NO GRUPO 2 (ng/dl)

G2	PACIENTE	T4 LIVRE					
		BASAL	0M	3M	6M	9M	12M
	1	0,37	1,7	1,9	1,6	1,8	1,7
	2	0,4	1,5	1,4	1,6	1,8	1,46
	3	0,69	0,8	1,3			
	4	1,11	1,3	1	1,6		
	5	0,78	1,6	1,3			
	6	1,02	1,7	1,4	1,3	1,4	1,3
	7	0,3	1,1	1,6	1,5	1,6	1,01
	8	0,5	1,8	1,6	1,5	1,8	1,56
	9	0,55	1,6	1,3	1,5	1,1	0,9
	10	0,3	1,1	1,4	1,2	1,6	1,64
	11	0,92	1,4	1,1	1	1,3	1,16
	12	0,8	1,4	1,5	1,4	1,5	1,78
	13	0,42	1,9				
	14	0,3	0,9	1	1	1,3	1,2
	15	0,93	1,2	1,3	1,5	1,2	1,25
	16	0,32	1,3	1,3	1,2	1,6	1,25
	17	1,23	1,5	1,4	1,1	1,5	1,8
	18	0,6	1,1	1,2	1,2	1,1	1
	19	0,35	1,3	1,1	1,6	1,4	1,8
	20	1,21	1,4	1,2	1,9	1,8	1,75
	21	0,88	1,2				
	22	0,95	1,7				



## APÊNDICE 8

### VALORES INDIVIDUAIS DE T3 TOTAL SÉRICO NO GRUPO 1 (ng/dl)

G1	PACIENTE	T3 TOTAL					
		BASAL	0M	3M	6M	9M	12M
	1	102	109	106	103	115	94
	2	74	149	82	110	84	116
	3	72,5	108	119	120	120	126
	4	68,2	162				
	5	82,5	77	86	103	113	115
	6	147	106	125	152	144	191
	7	40	98	81	104	113	81,6
	8	137	117	154	119	131	101
	9	56,5	120	102	89	111	100
	10	64,2	122	109	144	131	122
	11	102	155	126	164	140	133
	12	48,8	127	116	138	138	110
	13	104	100	94	118	89	95
	14	79,6	102	98	123	99	115
	15	104	107	97	100	118	130
	16	88	118	99	98	112	114
	17	80	72	78	80	79	84
	18	162	146	139	186	108	117
	19	40	111	141	100	112	97
	20	140	127	97	137	121	120

## APÊNDICE 9

VALORES INDIVIDUAIS DE T3 TOTAL SÉRICO NO GRUPO 2 (ng/dl)

G2	PACIENTE	T3 TOTAL					
		BASAL	0M	3M	6M	9M	12M
	1	40	120	116	89	79	72
	2	76	165	175	151	176	148
	3	118	106	111			
	4	101	143	71	164		
	5	83	108	99			
	6	124	177	167	185	166	158
	7	40	80	77	91	81	93
	8	40	101	70	104	90	77
	9	46,8	86	103	107	106	115
	10	94	200	208	173	230	236
	11	101	93	108	147	111	109
	12	146	128	130	104	137	102
	13	57	155				
	14	40	181	171	121	138	192
	15	120	100	92	88	89	98
	16	40	103	127	103	123	85
	17	60	106	114	143	130	97
	18	80,7	136	107	144	112	130
	19	70,9	54	98	153	141	168
	20	135	105	104	105	130	94
	21	164	116				
	22	118	130				

## APÊNDICE 10

### VALORES INDIVIDUAIS DO PERFIL LIPÍDICO SÉRICO NO GRUPO 1

G1	PACIENTE	COLESTEROL TOTAL (mg/dl)						COLESTEROL HDL (mg/dl)						COLESTEROL LDL (mg/dl)						TRIGLICERÍDIOS (mg/dl)					
		BASAL	0M	3M	6M	9M	12M	BASAL	0M	3M	6M	9M	12M	BASAL	0M	3M	6M	9M	12M	BASAL	0M	3M	6M	9M	12M
	1	257	219	196	214	192	203	63	57	57	51	54	58	167	142	127	144	117	126	139	104	60	97	106	97
	2	162	144	180	113	159	143	38	30	38	27	42	44	109	88	112	63	95	89	78	130	150	118	127	54
	3	198	206	218	196	193	199	30	47	45	39	42	48	140	132	134	110	117	120	444	136	195	238	171	154
	4	193						46						110						188					
	5	155	180	203	191	175	176	50	44	42	47	51	53	94	122	117	100	109	103	58	72	221	220	76	100
	6	127	116	138	149	141	126	40	40	38	42	50	50	81	71	92	97	85	69	32	28	43	50	30	35
	7	401	220	230	221	230	239	78	63	66	60	73	71	289	145	154	146	142	160	173	58	50	75	75	40
	8	201	183	176	210	206	189	53	48	53	53	54	55	127	120	108	144	126	114	108	72	76	67	132	100
	9	285	228	240	167	230	206	58	51	61	43	47	61	174	123	153	97	148	109	269	271	131	137	176	184
	10	213	211	226	220	222	219	71	49	46	47	60	46	124	127	145	127	129	138	93	174	178	230	166	175
	11	232	177	154	162	240	210	50	44	34	47	53	54	162	102	100	84	146	132	132	156	101	157	208	122
	12	231	226	219	210	229	224	38	50	55	52	59	61	146	138	146	132	144	138	136	94	91	131	130	125
	13	264	228	235	240	222	239	61	61	60	67	66	62	185	152	158	155	158	156	94	77	89	93	102	106
	14	249	226	218	220	237	221	49	51	52	54	58	58	186	154	148	144	157	151	71	103	90	111	115	63
	15	156	170	162	220	188	158	51	55	51	50	45	45	98	107	102	156	129	100	36	40	48	70	68	65
	16	354	240	230	220	232	240	53	58	54	45	57	60	231	130	126	117	125	114	352	262	252	293	250	331
	17	185	197	167	166	188	192	62	57	58	54	73	72	115	129	98	102	106	112	40	59	58	54	45	40
	18	159	169	167	164	165	177	53	59	56	58	60	64	93	97	97	92	100	103	65	65	71	72	50	52
	19	249	215	211	211	197	244	61	67	54	67	58	65	137	129	133	111	115	143	259	95	124	165	122	183
	20	185	196	180	188	213	182	47	51	41	50	53	50	123	127	117	126	144	116	77	89	114	60	79	82

## APÊNDICE 11

### VALORES INDIVIDUAIS DO PERFIL LIPÍDICO SÉRICO NO GRUPO 2

G2	PACIENTE	COLESTEROL TOTAL (mg/dl)						COLESTEROL HDL (mg/dl)						COLESTEROL LDL (mg/dl)						TRIGLICERÍDIOS (mg/dl)					
		BASAL	0M	3M	6M	9M	12M	BASAL	0M	3M	6M	9M	12M	BASAL	0M	3M	6M	9M	12M	BASAL	0M	3M	6M	9M	12M
	1	210	147	142	146	144	158	49	43	38	44	47	46	140	96	86	89	86	102	106	42	90	69	56	53
	2	123	116	120	106	124	121	36	29	32	29	32	33	77	71	76	67	82	79	54	80	60	52	52	45
	3	215	195	201				45	42	46				135	133	139				178	100	78			
	4	206	214	200	184			49	52	49	44			136	142	138	112			106	101	67	143		
	5	144	161	148				35	35	41				86	92	85				116	170	113			
	6	169	195	188	192	205	192	51	52	52	49	60	50	101	117	110	122	119	120	86	127	130	104	131	111
	7	393	208	212	233	220	204	46	41	32	48	43	45	271	114	105	123	127	99	380	264	379	310	247	303
	8	252	150	156	164	169	183	52	44	42	44	56	54	164	85	74	97	95	103	183	103	99	116	92	134
	9	248	209	203	174	224	202	82	74	66	67	83	73	156	120	125	92	129	120	52	78	61	75	59	45
	10	223	213	201	215	147	200	33	33	37	40	32	40	118	119	98	132	62	120	362	305	330	215	266	200
	11	145	197	183	177	195	197	50	56	54	56	69	57	74	119	98	102	105	114	109	111	152	98	109	129
	12	255	226	227	200	233	241	44	46	46	34	48	55	189	158	159	143	137	153	111	112	114	116	240	165
	13	185						75						94						83					
	14	263	203	221	190	181	208	39	41	34	38	40	42	179	123	137	112	99	112	225	192	252	200	210	274
	15	185	153	172	171	159	165	57	57	59	59	59	60	120	89	102	97	88	95	40	37	57	76	60	50
	16	272	155	160	170	163	156	98	65	64	75	63	67	157	81	82	85	87	82	89	46	69	51	68	35
	17	168	175	174	213	216	194	26	34	30	34	42	33	91	117	108	126	131	123	256	119	184	267	218	190
	18	139	159	159	187	162	160	46	44	43	46	50	43	75	100	104	125	102	104	40	74	63	79	50	67
	19	203	190	186	173	195	203	36	29	34	34	40	39	121	84	92	95	85	97	231	385	300	221	354	335
	20	219	210	216	240	211	228	63	61	61	72	66	58	139	132	129	151	123	138	85	84	131	85	111	160
	21	211	238					69	78					122	140					100	103				
	22	195						52						126						88					

## APÊNDICE 12

### VALORES INDIVIDUAIS DE CPK SÉRICO NO GRUPO 1 (U/L)

G1	PACIENTE	CPK					
		BASAL	0M	3M	6M	9M	12M
	1	154	195	120	113	71	81
	2	100	64	97	52	54	97
	3	68	53	46	51	51	45
	4	559					
	5	160	136	124	113	160	276
	6	84	392	73	90	86	88
	7	381	95	80	100	126	120
	8	110	100	74	76	102	77
	9	114	51	65	84	68	101
	10	665	169	150	199	196	129
	11	495	369	210	318	244	462
	12	310	94	78	90	72	142
	13	73	73	67	64	71	61
	14	207	95	145	130	115	148
	15	49	92	100	90	101	99
	16	115	132	96	107	86	138
	17	228	119	115	107	123	140
	18	96	74	75	180	87	78
	19	1279	230	242	149	355	308
	20	70	152	72	99	66	94

## APÊNDICE 13

### VALORES INDIVIDUAIS DE CPK SÉRICO NO GRUPO 2 (U/L)

G2	PACIENTE	CPK					
		BASAL	0M	3M	6M	9M	12M
	1	184	116	83	454	76	92
	2	497	107	125	121	120	149
	3	78	66	57			
	4	76	115	114	110		
	5	115	50	68			
	6	228	148	176	139	171	225
	7	2480	221	128	246	203	173
	8	620	124	114	132	123	127
	9	134	105	106	87	117	138
	10	703	119	113	125	91	100
	11	73	88	79	63	84	72
	12	145	158	156	129	138	196
	13	185					
	14	6440	164	197	171	202	161
	15	263	210	159	214	200	180
	16	2610	196	146	153	285	171
	17	91	130	60	65	136	147
	18	134	59	71	88	75	53
	19	202	80	86	143	73	116
	20	85	69	112	63	70	54
	21	166	107				
	22	145					

## APÊNDICE 14

VALORES INDIVIDUAIS DO GASTO ENERGÉTICO BASAL (kcal) E DO GASTO ENERGÉTICO BASAL POR KG DE MASSA MAGRA (kcal/kg) NO GRUPO 1

G1	PACIENTE	GEB (kcal)			GEB/ MASSA MAGRA (kcal/kg)		
		BASAL	6M	12M	BASAL	6M	12M
	1	1030	1090	1090	27,61	30,35	29,57
	2	1230	1370	1280	30,21	35,44	32,16
	3	1090	1170	1210	29,55	33,31	34,54
	4	1260			30,56		
	5	1430	1330	1430	34,1	33,18	32,91
	6	1350	1490	1500	33,44	35,77	34,66
	7	990	1130	1240	24,32	29,58	31,42
	8	1090	1220	1000	29,02	28,12	26,51
	9	1180	1360	1300	29,42	35,79	33,28
	10	1220	1230	1370	29,07	34,56	35,39
	11	1750	2000	1810	25,99	30,37	27,14
	12	1040	1400	1420	24,87	32,38	32,12
	13	1020	1060	1100	30,74	33,32	32,36
	14	1390	1440	1480	34,24	36,55	37,17
	15	1420	1680	1600	32,68	37,31	35,54
	16	1180	1260	1310	29,84	32,76	33
	17	960	1100	920	29,67	35,43	30,01
	18	1320	1320	1250	32,53	32,89	29,74
	19	1240	1570	1390	24,79	33,38	30
	20	1450	1400	1360	29,08	28,17	27,87

## APÊNDICE 15

VALORES INDIVIDUAIS DO GASTO ENERGÉTICO BASAL (kcal) E DO GASTO ENERGÉTICO BASAL POR KG DE MASSA MAGRA (kcal/kg) NO GRUPO 2

G2	PACIENTE	GEB (kcal)			GEB/ MASSA MAGRA (kcal/kg)		
		BASAL	6M	12M	BASAL	6M	12M
	1	1200	1250	1210	35,84	37,31	35,09
	2	1250	1380	1460	27,67	32,31	33,04
	3	1380			35,7		
	4	1320	1530		34,75	38,48	
	5	1570			24,48		
	6	1460	1330	1400	34,83	34,02	35,62
	7	1370	1500	1450	25,36	28,06	28,57
	8	1180	1520	1510	22	30,85	29,33
	9	1240	1400	1220	28,12	32,4	26
	10	1010	1230	1300	22,77	30,06	31,06
	11	1220	1210	1260	29,93	30,94	36,72
	12	1120	1070	960	34,18	32,92	29,08
	13	1030			34,38		
	14	1190	1510	1500	23,8	33,61	33,56
	15	1440	1410	1340	31,69	32,69	30,15
	16	1250	1460	1700	22,01	25,2	30,33
	17	1550	1410	1470	36,62	37,34	33,68
	18	990	1130	1120	27,29	34,5	33,76
	19	1630	1380	1560	32,99	31,67	32,55
	20	1090	1060	910	30,8	29,48	24,24
	21	1230			39,34		
	22	1180			35,49		



## APÊNDICE 16

### VALORES INDIVIDUAIS DO PESO CORPORAL (kg) E DO IMC (kg/m<sup>2</sup>) NO GRUPO 1

G1	PACIENTE	PESO						IMC					
		BASAL	0M	3M	6M	9M	12M	BASAL	0M	3M	6M	9M	12M
	1	56,3	55	54	55	54	54,5	22,6	22	22	22	22	21,8
	2	64,4	68	69	65	62	65	29,8	31	32	30	29	30
	3	64,9	64	66	66	66	66	28	28	29	29	29	28,5
	4	81,2						28					
	5	71	76	79	79	78	79	28,5	31	32	32	31	31,7
	6	62,5	59	62	62	62	61	22,9	22	23	23	23	22,4
	7	52	52	50	54	54	55	18	18	18	19	19	19,7
	8	63,5	63	64	65	64	63,5	25,2	25	25	25	25	25,2
	9	66,1	64	63	64	67	70	26,8	26	26	26	27	28,4
	10	88,8	82	78	79	81	81,5	35	35	34	34	35	35,2
	11	98,5	101	100	103	101	101	32,2	33	33	33	33	32,9
	12	87,6	89	92	92	96	96	35	35	34,5	34,5	36,5	36,5
	13	63	63	61	61	62	61,5	25,9	26	25	25	25	25,3
	14	65	65	64	65	67	66,5	26,4	26	26	26	27	26,7
	15	71,5	75	75	75	78	77	25	26	26	26	27	27
	16	65,5	66	68	67	67	66	25,5	26	26	26	26	25,7
	17	49	48	48	50	50	49	20	21	21	21	21	20,9
	18	62,1	64	62	62	62	62	22,8	24	23	23	23	22,8
	19	83	85	84	85	90	86	29,8	30	30	30	32	30,9
	20	77,5	77	77	76	78	76	28,1	28	28	28	28	27,6

## APÊNDICE 17

### VALORES INDIVIDUAIS DO PESO CORPORAL (kg) E DO IMC (kg/m<sup>2</sup>) NO GRUPO 2

G2	PACIENTE	PESO						IMC					
		BASAL	0M	3M	6M	9M	12M	BASAL	0M	3M	6M	9M	12M
	1	52,8	53	53	58	56	55	23,4	24	24	26	25	24,4
	2	82	82	83	80	79	79,5	31,2	31	31	31	30	30,3
	3	69,5	70	68				29	29	28			
	4	68	67	69	68			27,3	27	28	27		
	5	87	87	87				25,9	26	26			
	6	69	69	70	69	71	68	30	30	30	30	31	30,2
	7	91,7	93	93	93	93	94,8	34,2	34	34	35	35	35
	8	98,5	99	99	99	99	99	35	35	35	35	35	35
	9	72,5	71	76	74	79	77,5	29,1	28	31	30	32	31,1
	10	71,7	66	69	69	68	68	28,7	26	28	28	27	27,3
	11	84	80	80	80	81	81	34	34	34	35	35	35
	12	54	51	52	53	54	54,5	24,6	23	24	24	25	20,5
	13	61,5						29,2					
	14	79,5	77	80	82	83	85	31,8	31	32	33	33	34,1
	15	74,5	74	76	76	77	72,5	26,7	27	27	27	28	26
	16	65	67	69	70	70	69	22,8	23	24	24	25	24,2
	17	83,2	83	73	70	73	75	33	33	29	28	29	29,7
	18	62,3	62	60	58	58	58	25,6	26	24	24	24	23,8
	19	85,5	83	84	85	83	86	33	32	34	32	32	33,2
	20	68,5	71	71	71	71	70	30,8	32	32	32	32	31,5
	21	60,4	60					29,1	29				
	22	57,5						25					

## APÊNDICE 18

VALORES INDIVIDUAIS DA MASSA MAGRA CORPORAL TOTAL (g), DA MASSA GORDA CORPORAL TOTAL (g) E DO PERCENTUAL DE GORDURA CORPORAL (%) NO GRUPO 1

G1	PACIENTE	MASSA MAGRA TOTAL (g)			MASSA GORDA TOTAL (g)			% GORDURA CORPORAL		
		BASAL	6M	12M	BASAL	6M	12M	BASAL	6M	12M
	1	37302	35913	36855	14792	15377	14911	28,4	30	28,8
	2	40705	38651	39791	21350	22227	21631	34,4	36,5	35,2
	3	36877	35120	35028	25210	27349	27135	40,6	43,8	43,7
	4	41222			36668			47,1		
	5	41927	40081	43449	26397	34114	31892	38,6	46	42,3
	6	40368	41654	41161	18844	16576	17409	31,8	28,5	29,7
	7	40705	38195	39456	9573	11854	12685	19	23,7	24,3
	8	37559	37600	37708	23586	23580	23574	38,6	38,6	38,5
	9	40108	37993	39057	26228	23314	25865	39,5	38	39,8
	10	41956	35589	38706	44150	39127	40958	51,3	52,4	51,4
	11	67332	65854	66667	28403	30818	29325	29,7	31,9	30,5
	12	41815	43225	44201	42299	48581	48528	50,3	52,9	52,3
	13	33171	31812	33988	27133	26279	23009	45	45,2	40,4
	14	40584	39390	39810	20401	21532	22784	33,5	35,3	36,4
	15	43441	45017	48150	21560	27196	24508	33,2	37,7	33,7
	16	39537	38460	39691	24047	25204	24025	37,8	39,6	37,7
	17	32350	31040	30649	13550	14032	15298	29,5	31,1	33,3
	18	40570	40131	42029	17829	18324	16412	30,5	31,3	28,1
	19	50018	47032	46318	30439	33352	33890	37,8	41,5	42,3
	20	49851	49681	48796	22396	21655	21388	31	30,4	30,5

## APÊNDICE 19

VALORES INDIVIDUAIS DA MASSA MAGRA CORPORAL TOTAL (g), DA MASSA GORDA CORPORAL TOTAL (g) E DO PERCENTUAL DE GORDURA CORPORAL (%) NO GRUPO 2

G2	PACIENTE	MASSA MAGRA TOTAL (g)			MASSA GORDA TOTAL (g)			% GORDURA CORPORAL		
		BASAL	6M	12M	BASAL	6M	12M	BASAL	6M	12M
	1	33476	33503	34477	15798	19650	17938	32,1	37	34,2
	2	45171	42702	44184	34559	31843	31844	43,3	42,7	41,9
	3	38646			28537			42,5		
	4	37984	39759		26003	24900		40,6	38,5	
	5	64109			18992			22,9		
	6	41916	39090	39294	24816	26391	25214	37,2	40,3	39,1
	7	54002	53454	50749	34016	36069	36739	38,6	40,3	42
	8	53634	49255	51477	42077	44634	43164	44	47,5	45,6
	9	44096	43203	46891	23359	29098	27260	34,6	40,2	36,8
	10	44340	40911	39672	24839	25506	24546	35,9	38,4	38,2
	11	40760	39101	34312	41251	37715	43840	50,3	49,1	56,1
	12	32767	32499	33009	19155	16310	19411	36,9	33,4	37
	13	29958			29199			49,4		
	14	49989	44919	44966	25284	33349	33345	33,6	42,6	41,2
	15	45430	43122	44431	26422	28370	24802	36,8	39,7	35,8
	16	56789	57934	56036	7956	8491	7431	12,3	12,8	11,7
	17	42318	37756	43636	37238	27932	28774	46,8	42,5	39,7
	18	36272	32752	33167	21678	20910	21958	37,4	39	39,8
	19	49408	43569	47920	34592	33514	33991	41,2	43,5	41,5
	20	35379	35946	37535	29667	31158	31349	45,6	46,4	45,5
	21	31263			26659			46		
	22	33248			21143			38,9		

## APÊNDICE 20

VALORES INDIVIDUAIS DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR,  
FÊMUR TOTAL E COLO DE FÊMUR NO GRUPO 1 (g/cm<sup>2</sup>)

G1	PACIENTE	L1-L4 (g/cm <sup>2</sup> )			FÊMUR TOTAL (g/cm <sup>2</sup> )			COLO DE FÊMUR (g/cm <sup>2</sup> )		
		BASAL	6M	12M	BASAL	6M	12M	BASAL	6M	12M
	1	1,001	0,923	0,942	0,742	0,696	0,705	0,753	0,723	0,71
	2	1,103	1,073	1,066	1,038	1,024	1,027	1,056	1,042	1,041
	3	0,898	0,93	0,92	1,019	1,011	1,024	0,967	0,952	0,92
	4	1,194			1,148			1,182		
	5	1,337	1,395	1,434	1,198	1,236	1,257	1,123	1,237	1,19
	6	1,254	1,194	1,246	1,071	1,046	1,096	1,026	0,995	1,062
	7	1,063	1,1	1,077	0,786	0,773	0,786	0,919	0,846	0,863
	8	1,054	1,101	1,12	0,839	0,865	0,865	0,847	0,867	0,859
	9	1,181	1,126	1,161	0,929	0,919	0,929	0,908	0,91	0,923
	10	1,166	1,206	1,191	1,117	1,118	1,101	1,119	1,111	1,055
	11	1,179	1,241	1,216	1,089	1,11	1,077	1,018	1,024	1,046
	12	1,324	1,324	1,273	1,252	1,207	1,206	1,25	1,203	1,156
	13	1,077	1,017	1,021	0,809	0,77	0,79	0,758	0,725	0,745
	14	0,964	0,936	0,97	1,134	1,13	1,148	0,991	0,992	1,016
	15	0,986	0,987	0,958	1,044	1,058	1,052	1,106	1,112	1,051
	16	0,831	0,786	0,833	0,933	0,91	0,932	0,857	0,86	0,863
	17	1,315	1,326	1,308	1,012	0,983	1,004	1,036	1,034	1,024
	18	1,219	1,28	1,255	1,141	1,136	1,122	1,242	1,223	1,172
	19	1,316	1,38	1,428	1,32	1,362	1,373	1,242	1,262	1,237
	20	1,41	1,407	1,46	1,012	1,016	1,014	0,881	0,867	0,888

## APÊNDICE 21

VALORES INDIVIDUAIS DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM COLUNA LOMBAR, FÊMUR TOTAL E COLO DE FÊMUR NO GRUPO 2 (g/cm<sup>2</sup>)

G2	PACIENTE	L1-L4 (g/cm2)			FÊMUR TOTAL (g/cm2)			COLO DE FÊMUR (g/cm2)		
		BASAL	6M	12M	BASAL	6M	12M	BASAL	6M	12M
	1	1,061	1,108	1,08	0,811	0,839	0,841	0,834	0,897	0,9
	2	1,12	1,112	1,141	1,082	1,07	1,06	1,198	1,167	1,122
	3	1,219			1,003			1,057		
	4	1,137	1,134		1,002	1,001		0,99	0,988	
	5	1,17			1,161			1,171		
	6	1,172	1,171	1,199	1,067	1,041	1,084	1,003	0,989	1,024
	7	1,532	1,504	1,511	1,393	1,392	1,391	1,367	1,363	1,348
	8	1,129	1,174	1,22	1,235	1,279	1,285	1,284	1,291	1,301
	9	1,174	1,273	1,277	1,11	1,158	1,151	1,116	1,115	1,113
	10	0,908	0,984	0,99	0,885	0,898	0,903	0,848	0,896	0,904
	11	0,955	0,984	0,963	0,904	0,896	0,898	0,862	0,879	0,827
	12	1,14	1,094	1,079	1,107	1,115	1,116	1,021	1,03	0,985
	13	1,085			0,864			0,838		
	14	1,08	1,105	1,1	1,108	1,152	1,144	1,072	1,154	1,123
	15	1,327	1,312	1,324	1,132	1,125	1,132	1,041	1,084	1,102
	16	0,87	0,918	0,89	1,088	1,106	1,116	1,02	1,017	1,024
	17	1,295	1,307	1,321	1,149	1,138	1,162	1,143	1,191	1,134
	18	1,146	1,169	1,164	1,018	1,056	1,025	1,04	1,079	1,068
	19	1,108	1,057	1,022	0,889	0,88	0,87	0,923	0,893	0,846
	20	1,315	1,362	1,352	1,024	1,072	1,08	1,047	1,07	1,08
	21	1,134			1,03			0,995		
	22	0,871			0,718			0,766		